

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Caracterización no invasiva de la diferencia de
presión de llenado del ventrículo derecho**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Cristina Cortina Camarero

Directores:

**Javier Bermejo Thomas, Miguel Ángel García Fernández, Francisco
Fernández Avilés**

Madrid, 2011

ISBN: 978-84-695-0324-9

© Cristina Cortina Camarero, 2011

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

**CARACTERIZACIÓN NO INVASIVA
DE LA DIFERENCIA DE PRESIÓN DE
LLENADO DEL VENTRÍCULO
DERECHO**

Cristina Cortina Camarero

DIRECTORES

DR. JAVIER BERMEJO THOMAS

DR. MIGUEL ÁNGEL GARCÍA FERNÁNDEZ

DR FRANCISCO FERNÁNDEZ AVILÉS

MADRID 2011

Para mis padres y hermana

Para Javier

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar y de una forma muy especial, me gustaría agradecer al Dr. Javier Bermejo el haber sido referencia a lo largo de estos años. Su incuestionable vocación e interés por y para la investigación, así como su capacidad de liderazgo me han permitido concluir este trabajo que aquí presento. Su continua entrega y estímulo permanente durante su realización han sido, sin duda, imprescindibles.

A la Dra. Raquel Yotti por su entusiasmo, su experiencia investigadora y su dedicación a lo largo del tiempo que hemos trabajado juntas, así como por la revisión crítica que ha realizado a esta investigación. Al Dr. J.Carlos Antoranz por su aptitud docente y el tiempo que ha dedicado a la realización de los protocolos experimentales y clínicos, así como por su colaboración en la revisión de esta tesis.

De manera especial, al equipo que trabaja en el quirófano del Pabellón de Cirugía Experimental del Hospital Gregorio Marañón; concretamente a la Dra. Mar Desco y al Dr. Daniel Rodríguez, sin los que una gran parte de este trabajo no hubiera tenido lugar. Sin poder olvidar a Carmen Allué por su inestimable ayuda en los inicios del mismo.

Al Dr. Francisco Fernández Avilés por haber aceptado la tarea de dirigir esta tesis doctoral, dada su reconocida trayectoria en el campo de la investigación cardiovascular.

Al Dr M.A García Fernández por su constante apoyo a la investigación.

En último lugar, quiero agradecerles a mis padres, su apoyo incondicional y el haberme transmitido la importancia del trabajo bien hecho. A mi hermana Isabel por estar siempre cerca de mí. Finalmente, quiero dedicar este trabajo a Javier por ser un ejemplo de superación constante y por tantas cosas.

RESUMEN

Desde hace pocos años se ha empezado a considerar la relevancia de la función del ventrículo derecho (VD) en la fisiología y fisiopatología cardiacas. Sin embargo, los métodos diagnósticos para detectar y cuantificar la disfunción del VD son escasos. Especialmente, las herramientas diagnósticas no invasivas para la caracterización de las propiedades diastólicas del VD son muy limitadas. Únicamente, mediante el empleo de catéteres de alta fidelidad o métodos complejos de ecografía tridimensional de alta resolución, se puede evaluar de forma exacta la función diastólica del VD.

Nuestro grupo ha desarrollado un método ecocardiográfico que permite caracterizar las diferencias de presión en el interior de las cavidades cardiacas. Este método se basa en el post-procesado digital de las imágenes Doppler-color modo-M aplicando la resolución de la ecuación de Euler. Mediante esta nueva herramienta diagnóstica, se han caracterizado los gradientes de presión sistólicos y diastólicos en el interior del ventrículo izquierdo y se ha demostrado su aplicabilidad para caracterizar la función sistólica y diastólica del VI. Con estos datos, el presente trabajo fue planteado para caracterizar la diferencia de presión de llenado del VD (DPLVD), entendida como la fuerza responsable del llenado, a partir de las imágenes Doppler-color modo-M del flujo de entrada en el VD, mediante una aproximación experimental y clínica.

Inicialmente, se validó la precisión y la exactitud de este método en un modelo experimental porcino comparándolo con las medidas obtenidas a partir de micromanómetros. Tras comprobar la excelente correlación entre los datos no invasivos y las medidas invasivas, se diseñó un protocolo clínico con diferentes poblaciones de estudio en las que se obtuvo la DPLVD y se compararon los resultados. En una primera población de voluntarios sanos se obtuvo la DPLVD y su variación en respuesta a diferentes intervenciones farmacológicas. En una segunda población de pacientes con miocardiopatía dilatada (MCD) se obtuvo la DPLVD y se comparó con la DPLVD de una población de sujetos control emparejados por edad y sexo con estos pacientes. Entre los 3 grupos, hubo diferencias significativas en la magnitud de la DPLVD. Concretamente, los pacientes con MCD presentaron una DPLVD significativamente menor, que los sujetos control y éstos a su vez menor que la DPLVD en el grupo de los voluntarios sanos.

Además, a partir de los datos obtenidos en el protocolo experimental, se analizaron los factores hemodinámicos determinantes de la DPLVD. Cabe destacar la dependencia de la DPLVD de la constante de relajación isovolumétrica del VD que de la presión de la aurícula derecha. Por este motivo, la DPLVD se propone como estimador cuantitativo de la función diastólica del VD.

En conclusión, por primera vez es posible medir en la práctica clínica la diferencia de presión de llenado del VD de una forma exacta, reproducible, y totalmente no invasiva. Este método es sensible a los cambios de precarga, postcarga y del estado cronotrópico y lusotrópico del corazón. En los pacientes con MCD, la fuerza de llenado del VD está reducida a más de la mitad del valor fisiológico, sugiriendo que la relajación del VD está severamente alterada en esta patología. De este modo, estos hallazgos sugieren que la medición de la DPLVD de modo no invasivo es una herramienta útil para la valoración clínica de la función diastólica del VD.

ABREVIATURAS

<i>AD</i>	aurícula derecha
<i>AI</i>	aurícula izquierda
<i>AP</i>	arteria pulmonar
<i>CIA</i>	comunicación interauricular
<i>CC</i>	cardiopatías congénitas
<i>DCMM</i>	Doppler-Color Modo-M
<i>DE</i>	desviación estándar
<i>DPLVD</i>	diferencia de presión de llenado del ventrículo derecho
<i>DPIVS</i>	diferencia de presión intraventricular sistólica
<i>DPIVD</i>	diferencia de presión intraventricular diastólica
<i>DSVI</i>	disfunción sistólica de ventrículo izquierdo
<i>DTI</i>	“ <i>Doppler Tissue Imaging</i> ” (Doppler tisular)
<i>DSVD</i>	disfunción sistólica de ventrículo derecho
<i>EPOC</i>	enfermedad pulmonar obstructiva crónica
<i>FC</i>	frecuencia cardíaca
<i>FEVD</i>	fracción de eyección del ventrículo derecho
<i>FEVI</i>	fracción de eyección del ventrículo izquierdo
<i>HTP</i>	hipertensión pulmonar

<i>IAM</i>	infarto agudo de miocardio
<i>IC</i>	insuficiencia cardiaca
<i>ICC</i>	insuficiencia cardiaca crónica
<i>I.C</i>	intervalo de confianza
<i>IT</i>	insuficiencia tricúspide
<i>I.V</i>	intravenoso
<i>MCD</i>	miocardiopatía dilatada
<i>NTG</i>	nitroglicerina
<i>NYHA</i>	<i>“New York Heart Association”</i>
<i>PA</i>	presión arterial
<i>P-V</i>	presión-volumen
<i>PAD</i>	presión de aurícula derecha
<i>PAI</i>	presión de aurícula izquierda
<i>PE</i>	período eyectivo
<i>PSAP</i>	presión sistólica de arteria pulmonar
<i>PTDVI</i>	presión telediastólica de ventrículo izquierdo
<i>PVI</i>	presión de ventrículo izquierdo
<i>PVD</i>	presión de ventrículo derecho
<i>RF</i>	<i>“restoring forces”</i> (fuerzas de recuperación)

<i>RM</i>	resonancia magnética
<i>RMN</i>	resonancia magnética nuclear
<i>RS</i>	retículo sarcoplásmico
<i>Rx</i>	radiografía
<i>t</i>	tiempo
<i>TAPSE:</i>	<i>“tricuspid plane annular systolic excursion”</i>
<i>TCIV</i>	tiempo de contracción isovolumétrica
<i>TD</i>	tiempo de desaceleración
<i>TF</i>	tetralogía de Fallot
<i>TLR:</i>	<i>“Toll Like Receptor”</i>
<i>TRIV</i>	tiempo de relajación isovolumétrica
<i>TSVI</i>	tracto de salida del ventrículo izquierdo
<i>VI</i>	ventrículo izquierdo
<i>VD</i>	ventrículo derecho
<i>2D</i>	bidimensional
<i>3D</i>	tridimensional
<i>4C</i>	plano apical 4 cámaras

INDICE ABREVIADO

1.	<i>INTRODUCCIÓN</i>	19
2.	<i>HIPÓTESIS y OBJETIVOS</i>	79
3.	<i>MÉTODOS</i>	81
4.	<i>RESULTADOS</i>	111
5.	<i>DISCUSIÓN</i>	129
6.	<i>CONCLUSIONES</i>	155
7.	<i>BIBLIOGRAFÍA</i>	157

INDICE GENERAL

1.	<i>INTRODUCCIÓN</i>	19
1.1.	Importancia clínica de la función del VD.	23
1.2.	Función diastólica.	28
1.2.1.	La relajación ventricular.	28
1.2.2.	Succión diastólica.	30
1.2.3.	Definición de disfunción diastólica.....	31
1.3.	Utilización de las técnicas de cateterismo cardiaco para la medida de las presiones intracardiacas.	54
1.3.1.	Conceptos de presión, diferencia de presión y gradiente de presión.	54
1.3.2.	La técnica del cateterismo para la medida de presiones intracardiacas.	56
1.3.3.	Transductores de presión.	59
1.4.	Aplicación de la ecocardiografía en el diagnóstico cardiovascular.	62
1.4.1.	Comienzo, Desarrollo y Situación actual de la Ecocardiografía.....	62
1.4.2.	Aplicabilidad de la ecocardiografía Doppler para la medición de los gradientes de presión transvalvulares.	66
1.4.3.	Desarrollo de un nuevo método basado en Doppler-color Modo-M.....	71
1.4.4.	Medida no invasiva de diferencias de presión	74
2.	<i>HIPÓTESIS y OBJETIVOS</i>	79
2.1.	HIPÓTESIS	79
2.2.	OBJETIVOS	79
2.2.1.	Protocolo Experimental en un modelo animal	79
2.2.2.	Protocolo clínico	80
3.	<i>MÉTODOS</i>	81
3.1.	Poblaciones de Estudio.	81

3.1.1.	Animales de Experimentación.....	82
3.1.2.	Voluntarios sanos.	82
3.1.3.	Pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda.	83
3.1.4.	Sujetos control emparejados.	83
3.2.	Estudio experimental.	86
3.2.1.	Protocolos de experimentación animal.	86
3.2.2.	Intervenciones hemodinámicas.....	88
3.2.3.	Digitalización y sincronización de las señales hemodinámicas y ecocardiográficas.	90
3.2.4.	Parámetros hemodinámicos.	91
3.3.	Estudio clínico.	95
3.3.1.	Voluntarios sanos.	95
3.3.2.	Estudio clínico en pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda y sujetos control.....	98
3.4.	Obtención de la DPLVD mediante Ecocardiografía Doppler.	100
3.4.1.	Adquisición de las imágenes de Doppler-Color Modo M.	100
3.4.2.	Post-procesado digital.....	102
3.5.	Análisis estadístico.	109
4.	<i>RESULTADOS</i>.....	<i>111</i>
4.1.	Protocolo experimental.....	111
4.1.1.	Validación del método ecocardiográfico para la obtención de la DPLVD.....	112
4.1.2.	Determinantes hemodinámicos de la DPLVD.....	116
4.2.	Estudios Clínicos.	120
4.2.1.	Obtención del valor fisiológico de la DPLVD en voluntarios sanos.	120
4.2.2.	Pacientes con mcd y sujetos control.	124
4.3.	Reproducibilidad del Método.....	127

5.	<i>DISCUSIÓN</i>	129
5.1.	Precisión y validez de la DPLVD obtenida mediante Ecocardiografía-doppler....	131
5.1.1.	Validación experimental.	131
5.1.2.	Reproducibilidad del método.	133
5.2.	Bases hemodinámicas de la DPLVD.	134
5.2.1.	Papel de los componentes inercial y convectivo de la DPLVD.	134
5.2.2.	Dependencia de la precarga y de la relajación de la DPLVD.	137
5.2.3.	Importancia de la relajación en el llenado del ventrículo derecho.	138
5.3.	Limitaciones.	142
5.3.1.	Factibilidad.	142
5.3.2.	Magnitud de la DPLVD.	147
5.3.3.	intervenciones hemodinámicas.	147
5.3.4.	Influencia del pericardio y de la respiración.	148
5.4.	Potenciales aplicaciones clínicas.....	151
5.4.1.	Potencial aplicabilidad en el estudio de la función diastólica del VD.	151
6.	<i>CONCLUSIONES</i>	155
6.1.	Conclusiones de los estudios experimentales.....	155
6.2.	Conclusiones de los estudios clínicos.....	155
7.	<i>BIBLIOGRAFÍA</i>	157

1. INTRODUCCIÓN

El conocimiento sobre la anatomía y la función del ventrículo derecho (VD) siempre ha estado relegado a un segundo plano con respecto al ventrículo izquierdo (VI). Tradicionalmente se ha considerado que el VD desempeña una función de reservorio de la sangre y de conducto hacia la circulación arterial pulmonar, sin concederse importancia a sus índices de función sistólica y diastólica.¹ En consecuencia, los datos sobre los métodos diagnósticos para detectar y cuantificar la disfunción del VD o sus mecanismos fisiológicos y fisiopatológicos son escasos. Sin embargo, el VD muestra características embriológicas, anatómicas y fisiológicas que lo definen y lo diferencian del VI. En los últimos años, se han aportado múltiples datos en la literatura científica sobre la relevancia del VD como determinante de los síntomas, de la clase funcional o del resultado y la supervivencia postoperatoria de los pacientes con múltiples patologías cardiovasculares (Sección 1.1).

La función sistólica del VD es de difícil valoración debido a su compleja anatomía y a su marcado movimiento de traslación. La fracción de eyección del VD (FEVD) se utiliza como parámetro de la función sistólica a pesar de su dependencia de las condiciones de carga y de la interdependencia ventricular. Para la evaluación de la FEVD y de la motilidad regional se han utilizado diferentes técnicas de imagen como la ventriculografía con contraste o isotópica, la ecocardiografía bidimensional (2D) o tridimensional (3D) y la resonancia magnética (RM) cardíaca. Si se comparan la estimación mediante ecocardiografía 2D de los volúmenes ventriculares derechos con la realizada con otras técnicas como la angiografía o la ventriculografía isotópica, la correlación entre ambas medidas resulta variable.²⁻⁸ La aparición y el desarrollo de la ecocardiografía 3D aportan algunas soluciones a las limitaciones de la ecocardiografía 2D. Una de sus principales ventajas es que las asunciones geométricas no son necesarias para obtener un análisis volumétrico de las cavidades derechas.⁹⁻¹¹ No obstante, la calidad de las imágenes obtenidas debe mejorar antes de estandarizarse su empleo para el estudio morfológico y funcional del VD. Sin embargo, se trata de una técnica menos accesible en los laboratorios de ecocardiografía. Actualmente, la RM cardíaca ha permitido en la actualidad una mejor caracterización morfológica de las cavidades derechas,¹¹⁻¹⁴ aunque,

tiene un coste más elevado y una disponibilidad y accesibilidad limitadas en la práctica clínica.

Si la función sistólica resulta de difícil valoración, la caracterización de la función diastólica del VD es aún más compleja por la escasez de índices validados. Los conocimientos sobre la fisiología del llenado del VD son escasos y se establecen por analogía con el VI. Asimismo, la importancia de la función diastólica como determinante de la función ventricular global es bien conocida para el VI, y se ha observado en el VD que la afectación de la función diastólica, generalmente, precede a la disfunción sistólica.¹⁵ Pese a su relevancia fisiopatológica y clínica existen numerosos aspectos de la dinámica de fluidos del VD aún sin explorar.¹⁶

La caracterización invasiva de los índices de función diastólica exige la inserción de un micromanómetro o transductor de presión de alta fidelidad en el VD. Además, para la medida de la distensibilidad ventricular, es necesario tener datos del cambio del volumen ventricular a lo largo de la diástole.^{15, 17-21} Por otro lado, los índices no invasivos se centran en la información obtenida de parámetros del flujo de llenado transtricúspide²²⁻²⁴ o del movimiento del anillo tricúspide obtenido con Doppler tisular (DTI).²⁵⁻²⁸ Sin embargo, no se ha demostrado que ninguno de estos índices refleje con exactitud las propiedades diastólicas del VD y su empleo se realiza extrapolando la validación realizada en el VI (Sección 1.2).

La fuerza impulsora responsable del llenado del VD es la diferencia de presión generada durante la diástole a lo largo de su tracto de entrada, definido como la trayectoria que sigue el flujo desde la aurícula derecha (AD) hasta el ápex del VD. Hasta la fecha, la diferencia de presión del llenado del VD (DPLVD) entre estas 2 localizaciones sólo había sido medida mediante sofisticados procedimientos de cateterismo utilizando transductores de alta fidelidad o complejos métodos de imagen funcional 3D en tres trabajos experimentales.^{16, 29, 30} Aún así, la caracterización de la DPLVD ha permitido profundizar en el estudio de la función diastólica del VD poniendo de manifiesto que durante la fase inicial del llenado se produce un fenómeno fisiológico de “succión” de sangre desde el VD hacia la AD. Al igual que ocurre en el VI, las diferencias de presión diastólicas intraventriculares registradas en condiciones normales durante la fase diastólica precoz en el VD son incompatibles con un llenado ventricular pasivo.³¹ Se acepta que la DPLVD

responsable de la succión ventricular se genera como resultado de las diferencias regionales de retroceso elástico asociadas a la relajación ventricular. Asimismo, se considera que algunas situaciones patológicas (isquemia, sobrecarga de volumen o de presión de VD) podrían interferir en la capacidad del VD para generar esta DPLVD y por tanto, en el mecanismo de succión ventricular (Sección 1.3).^{16, 30, 32}

Estos hallazgos de la fisiología animal nunca han sido estudiados en humanos. La necesidad de realizar procedimientos sofisticados de cateterismo cardiaco con micromanómetros de alta fidelidad para medir pequeñas diferencias de presión dentro del VD y entre éste y la AD, ha dificultado la investigación clínica en humanos en este campo. De hecho, la DPLVD nunca ha sido medida, ni siquiera en sujetos normales.

El análisis de la diferencia de presión a lo largo del tracto de entrada del VI ha proporcionado una información fisiológica sustancial acerca del llenado del VI. En presencia de una válvula mitral normal, la diferencia de presión de llenado del VI está determinada, principalmente, por la presión de la aurícula izquierda (AI) y la relajación del VI.^{33, 34} Aunque se ha propuesto que la DPLVD depende de los mismos factores, este dato nunca ha sido demostrado. Si en el VD se cumplen las mismas condiciones que en el VI, la DPLVD podría ser una herramienta clínica útil para caracterizar la función diastólica del VD, ya que la presión de la AD se puede aproximar con precisión de modo no invasivo.

Nuestro grupo ha desarrollado un método que permite la estimación de diferencias de presión intracardiacas en ausencia de un orificio estenótico, basado en el postprocesado digital de imágenes Doppler-color modo-M (DCMM) mediante la resolución de la ecuación de Euler.³⁵ Esta nueva línea de investigación se ha llevado a cabo desde un abordaje multidisciplinar, que ha sido posible gracias a la estrecha colaboración establecida entre el Hospital Gregorio Marañón, la Universidad Carlos III de Madrid y la Universidad Nacional de Educación a Distancia. Resultado de la aplicación previa de este método en el estudio del flujo diastólico ha sido la caracterización de la succión como mecanismo de función diastólica del VI (Sección 1.4.4).³⁶

La presente tesis doctoral se centra en el estudio de la DPLVD obtenido a partir del DCMM transtricúspide mediante la aplicación del método desarrollado por nuestro grupo (Sección 1.4.3). Con ello, se analiza el valor de este nuevo método para caracterizar la

función diastólica del VD desde una perspectiva experimental y clínica.

A continuación se revisa brevemente el conocimiento actual de la función diastólica del VD y las herramientas utilizadas para caracterizarla.

1.1. IMPORTANCIA CLÍNICA DE LA FUNCIÓN DEL VD.

El conocimiento sobre el papel del VD en la fisiopatología cardiovascular ha cambiado radicalmente en los últimos años. Desde una óptica moderna, se considera que el VD es capaz de modular la interacción cardiopulmonar en un gran número de patologías, como las cardiopatías congénitas, enfermedades valvulares o las que afectan al parénquima pulmonar. Por tanto, se acepta que la utilización de índices cuantitativos que permitan medir de forma objetiva la función del VD, es de gran utilidad para la correcta evaluación diagnóstica y tratamiento de estos pacientes.

A continuación se revisan algunas de las entidades dentro de la patología cardiovascular en las que la situación funcional del VD es determinante para el pronóstico, el estado sintomático o la indicación quirúrgica.

INSUFICIENCIA CARDIACA

En 1910 se propuso que la disfunción sistólica del VI (DSVI) puede producir disfunción sistólica del VD,³⁷ sin embargo el papel del VD en la insuficiencia cardiaca crónica (ICC) ha pasado relativamente desapercibido hasta hace poco tiempo.³⁸ La disfunción sistólica del VD se puede constituir como un estadio avanzado en la progresión de la ICC, de modo que resulta un buen indicador para predecir una disminución en la supervivencia o un riesgo aumentado de rehospitalización por descompensación de la ICC.³⁹

Algunos trabajos han demostrado que la FEVD en reposo y durante el ejercicio es el factor pronóstico más importante en la supervivencia de los pacientes con DSVI severa en mala clase funcional, superando al consumo pico de oxígeno o al porcentaje del consumo pico de oxígeno predicho para la edad y sexo.⁴⁰ Los pacientes con una función sistólica del VD dentro de la normalidad (FEVD>35%), tienen una capacidad de ejercicio mejor que los pacientes con FEVD disminuida. La FEVD se ha correlacionado mejor con la capacidad de ejercicio que la FEVI en un trabajo.⁴¹ Otro parámetro de función sistólica

como el acortamiento del VD, medido como la diferencia telediastólica y telesistólica de la distancia entre el anillo tricúspide y el ápex de VD, también ha demostrado ser un factor predictor de supervivencia.⁴²

Más recientemente, el TAPSE (*“tricuspid annular plane systolic excursión”*), registro en modo-M del movimiento de excursión sistólica del anillo tricúspide, se utiliza como un parámetro para evaluar la función sistólica del VD. Un TAPSE ≤ 14 mm es un factor de mal pronóstico en pacientes con DSVI, independientemente de la clase funcional.⁴³

ISQUEMIA MIOCARDICA

Aproximadamente un 50% de los pacientes que sufren un infarto agudo de miocardio (IAM) de localización inferior, tienen algún grado de afectación del VD.⁴⁴ Sin embargo, la afectación aislada del VD es rara de modo que, sólo en el 3-5% de los IAM confirmados mediante autopsia, se evidencia un infarto aislado de VD.⁴⁵ Los síndromes coronarios agudos con elevación del ST, especialmente aquellos de localización inferior, con afectación clínica y hemodinámica del VD, tienen un peor pronóstico, una hospitalización más prolongada y una evolución clínica más compleja. También presentan una mayor frecuencia de complicaciones eléctricas y mecánicas.⁴⁶ En los casos de afectación isquémica del VD, no sólo se produce un deterioro de su función sistólica, caracterizado por la disminución del gasto cardíaco y la hipotensión arterial, sino que en fases más precoces se alteran las propiedades diastólicas del VD. Este hecho conduce a una elevación desproporcionada de las presiones de llenado del VD en relación con las del VI.^{47, 48}

En los IAM de otras localizaciones (anterior) se ha demostrado cierto grado de afectación sistólica del VD, valorado como un TAPSE significativamente menor. Igualmente parece existir cierto grado de alteración de la función diastólica del VD, medido mediante el DTI del anillo tricúspide y de la pared libre del VD.⁴⁹

ENFERMEDADES VALVULARES ADQUIRIDAS.

La situación funcional del VD se ha revelado como factor determinante de los síntomas, tolerancia al ejercicio y supervivencia de los pacientes con valvulopatías adquiridas mitral o aórtica. El aumento en la presión capilar pulmonar secundaria a patología valvular mitral o aórtica, conlleva un aumento en la presión media de la arteria pulmonar. El aumento de las presiones pulmonares incrementa la postcarga del VD e interfiere en las propiedades diastólicas del VD. Como mecanismo de adaptación a la sobrecarga crónica de presión se produce la dilatación del VD, que lleva asociada una disminución en la FEVD. Como consecuencia de la dilatación del VD, el anillo tricúspide se dilata y se origina una insuficiencia tricúspide secundaria con la subsiguiente sobrecarga de volumen. El VD es más sensible a los cambios de postcarga que el VI, probablemente en relación con la menor masa miocárdica y, por tanto, el mayor estrés parietal para una misma postcarga. La estrecha relación que existe entre la FEVD y la presión arterial pulmonar media en los pacientes con enfermedad valvular sugiere que la postcarga del VD, más que su contractilidad, es el principal determinante de la FEVD.⁵⁰

La importancia del VD en la morbilidad y mortalidad perioperatoria es conocida desde hace muchos años. Su situación funcional es determinante no sólo en la supervivencia, sino también en la evolución postoperatoria y en la recuperación funcional de los pacientes con enfermedad valvular izquierda.^{51, 52}

En general, la enfermedad valvular mitral tiene una mayor repercusión funcional sobre el VD que la enfermedad valvular aórtica.⁵² En presencia de disfunción sistólica del VD (DSVD), la mortalidad perioperatoria en la enfermedad valvular mitral aumenta del 5 al 11% y en el seguimiento del 8 al 22%.⁵¹ Incluso si se desarrolla DSVD inmediatamente a la cirugía valvular mitral, la mortalidad se dispara hasta el 72% en los 6 meses siguientes a la cirugía.⁵¹ La persistencia de síntomas es proporcionalmente mayor en los pacientes que tienen DSVD (FEVD preoperatoria <30%).⁵³

En el caso de la enfermedad valvular aórtica existen menos evidencias del valor pronóstico de la función del VD. En cualquier caso, la supervivencia y los síntomas postoperatorios en pacientes con insuficiencia aórtica son mejores que aquellos con insuficiencia mitral para el mismo grado de disfunción del VD.⁵⁴

HIPERTENSIÓN PULMONAR

En los pacientes con hipertensión pulmonar (HTP) crónica idiopática o asociada, el VD está sometido a una sobrecarga de presión cuya respuesta adaptativa inicial es la hipertrofia.⁴⁹ Después sigue la dilatación de la cavidad ventricular y la disfunción contráctil progresiva. El incremento del tamaño y la sobrecarga de presión del VD, a su vez, producen disfunción diastólica del VI.^{55, 56} Por tanto, la función y el tamaño del VD son indicadores de la severidad y de la cronicidad de la HTP. Además la disfunción sistólica del VD, produce síntomas de congestión sistémica y disminución de la supervivencia. Sin duda alguna, la función sistólica del VD es el factor determinante más importante de la supervivencia en pacientes con HTP, independientemente de su etiología.⁵⁷⁻⁵⁹

Se ha demostrado que antes del deterioro de la función sistólica del VD, se produce una alteración de su función diastólica. En modelos experimentales de HTP, provocada mediante estenosis progresiva de la arteria pulmonar, la elastancia del VD aumenta, mientras que la función diastólica del VD empeora a consecuencia de un aumento de la rigidez de la cavidad.⁶⁰ El diagnóstico y tratamiento precoz de la disfunción diastólica del VD en pacientes con HTP podría retrasar la disfunción sistólica y la aparición de ICC.

CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS

En un gran número de cardiopatías congénitas (CC), la situación funcional del VD es un determinante del estado sintomático y la supervivencia.⁴⁵ Por ello, se utiliza como marcador objetivo para establecer la indicación quirúrgica o pronóstico de estas cardiopatías.

En los pacientes con tetralogía de Fallot que presentan insuficiencia pulmonar residual después de la corrección quirúrgica inicial, la función sistólica del VD es el índice que se utiliza para sentar la indicación de reemplazo valvular pulmonar. Se debe realizar antes de que se produzca disfunción sistólica del VD.⁶¹ Tras la reparación quirúrgica, un número significativo de pacientes presenta disfunción diastólica en fases tardías de seguimiento.⁶² De hecho, el principal determinante de su situación funcional en el

seguimiento a largo plazo, hasta 30 años después de la reparación quirúrgica, es el remodelado ventricular y la función sistólica del VD.⁶³

ENFERMEDADES PULMONARES

En el tromboembolismo pulmonar agudo sin datos de inestabilidad hemodinámica en el momento de la presentación de los síntomas, el diagnóstico de DSVD mediante ecocardiografía transtorácica es un factor predictor de muerte temprana.⁶⁴⁻⁶⁶ Se ha debatido que la presencia de DSVD podría ser una indicación para el tratamiento trombolítico.⁶⁷

De acuerdo a lo comentado previamente, en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la HTP consecuencia del remodelado vascular pulmonar secundario a la hipoxia crónica, se asocia a una sobrecarga de presión del VD, cuya respuesta inicial es la hipertrofia adaptativa. Por último, se produce la dilatación del VD y, finalmente, la aparición de DSVD.⁶⁸ Sin embargo, en algunos estudios se ha observado la presencia de alteración de la función diastólica del VD en pacientes EPOC sin datos de HTP.^{69, 70} No se conoce hasta el momento el significado de este hallazgo desde el punto de vista fisiopatológico.

En conclusión, la función sistólica del VD juega un papel decisivo en el pronóstico y tratamiento de múltiples patologías cardiovasculares. Dado que la función sistólica de VD se puede cuantificar con más precisión que su función diastólica, en la mayoría de los estudios aludidos las propiedades diastólicas del VD apenas quedan caracterizadas. Sin embargo, la función diastólica del VD empeora antes que su función sistólica, especialmente cuando se alteran su pre y postcarga.¹⁵ De este modo, se podría anticipar el deterioro de la función sistólica del VD, lo cual podría tener efectos pronósticos en algunas patologías cardiovasculares. La DPLVD, entendida como la fuerza impulsora responsable del llenado del VD, podría aportar información clínica relevante para caracterizar algunos de los mecanismos de la función diastólica del VD. Igual que se ha demostrado para el VI que su diferencia de presión de llenado depende principalmente de la presión de AI y de la relajación del VI,^{33, 34} podría suponerse que en el VD sucedería lo mismo.

1.2. FUNCIÓN DIASTÓLICA.

Para entender cómo la DPLVD podría caracterizar la relajación del VD, a lo largo de este apartado se explican algunos de los mecanismos moleculares implicados en la relajación ventricular. A continuación, se resume comparativamente los diferentes abordajes diagnósticos para la valoración de la función diastólica de ambos ventrículos. Las referencias al VI son obligadas por dos razones: en primer lugar, la mayoría de la evidencia científica acerca de las propiedades diastólicas y de los diferentes métodos para el diagnóstico de la disfunción diastólica se han desarrollado para el VI; en segundo lugar, casi todos datos sobre la función diastólica del VD se establecen por analogía con el VI.

La diástole depende de muchas variables fisiológicas, entre las cuales destaca la relajación ventricular, la succión y la distensibilidad ventricular.⁷¹ Por su relación con la DPLVD, a continuación se revisan los aspectos generales de las dos primeras. Para una descripción más detallada de las distintas propiedades diastólicas del VI y del VD, véase Sección 1.2.3.

1.2.1. LA RELAJACIÓN VENTRICULAR.

Después de la fase de contracción miocárdica, se sucede la fase de relajación del miocardio que comienza tras el cierre de la válvula aórtica y precede al llenado ventricular. La relajación de las fibras musculares cardíacas es un proceso activo de transporte del calcio intracelular para el que se precisa energía en forma de ATP.⁷¹ El efecto de la relajación de las fibras musculares cardíacas provoca una brusca disminución en la presión del ventrículo.⁷¹

Para que se produzca la relajación, se requiere de la disolución de los puentes cruzados entre la actina y la miosina, que han generado la fuerza necesaria para la contracción sistólica. Por tanto, la relajación miocárdica está influida por la interrelación de dos sistemas macromoleculares: los miofilamentos de actina y miosina y las bombas transportadores de calcio que regulan la concentración de calcio en los distintos compartimentos intracelulares.^{45, 72} En el miocardio con disfunción diastólica, ambos sistemas actúan más lentamente de lo normal y dan lugar a una desaceleración de la relajación. Esto puede dificultar el llenado rápido inicial y limitar la capacidad de bomba

del corazón, especialmente durante el ejercicio.⁷²

Las interacciones actina-miosina a menudo son el factor dominante que condiciona la evolución temporal de la relajación. La disolución de los enlaces cruzados es un determinante mayor de la tasa de relajación que el secuestro del calcio. En el miocardio normal, la velocidad de disociación de dichos enlaces cruzados establece la velocidad de la relajación. La relajación depende de la precarga y el desplazamiento. La dependencia de la precarga se debe a su efecto sobre el número de enlaces cruzados establecidos. A mayores longitudes del sarcómero, se forman mayor número de enlaces cruzados durante la sístole (la fuerza desarrollada es mayor), por lo que se prolonga la fase de contracción y se retarda la de relajación. La dependencia del desplazamiento tiene que ver con la distorsión de los enlaces cruzados establecidos que acompaña al deslizamiento relativo de los propios miofilamentos entre sí, a medida que los sarcómeros se distienden o se acortan. Este tipo de dependencia es más importante en fases posteriores de la contracción, ya que los enlaces cruzados no se pueden volver a formar fácilmente cuando los miofilamentos se deslizan entre sí. Es decir, las contracciones prolongadas se relacionan con una relajación subsiguiente más rápida, mientras que las contracciones con acortamiento prematuro se corresponden con una relajación posterior más lenta.^{45, 72}

El ión calcio adquiere un papel relevante en el proceso de la contracción y de la relajación ventricular. Como consecuencia de la despolarización miocárdica y de la contracción, se produce un aumento, de hasta 10 veces, en la concentración citosólica de calcio, gracias a su salida desde el retículo sarcoplásmico (RS). Una vez en el citosol, el calcio se une a la troponina C, una proteína reguladora específica localizada en los miofilamentos finos. Posteriormente, las acciones conjuntas de múltiples proteínas reguladoras sobre los filamentos finos permiten que la actina interactúe con la miosina, dando lugar a la fuerza mecánica y al acortamiento. Por tanto, para que se inicie la relajación, el calcio ha de ser introducido de nuevo en el RS, que se lleva a cabo gracias a la actividad de una bomba de calcio, denominada SERCA (“*sarcoendoplasmic reticulum Ca⁺²-adenosine triphosphatase*”). Por lo que si el calcio no se une a la troponina C, las conexiones que generan fuerza y que existen entre la miosina y la actina (enlaces cruzados) se fragmentan finalmente y no se pueden volver a establecer, de modo que se produce la relajación mecánica. Se ha comprobado en diversos modelos animales de IC y en el miocardio de corazones humanos con IC, que existen alteraciones estructurales y/o

funcionales en la bomba SERCA. De este modo, la actividad de dicha bomba está disminuida en pacientes con IC. Esta alteración molecular es responsable, al menos en parte de una relajación más lenta, y, por tanto, de la alteración de la función diastólica que se observa en pacientes con DSVI.⁷²

1.2.2. SUCCIÓN DIASTÓLICA.

La succión diastólica es un proceso activo que contribuye al llenado rápido, siendo un mecanismo por el que se incrementa el volumen del ventrículo a una baja presión.^{73, 74} Se han propuesto hasta 3 definiciones para este fenómeno.^{36, 75} Aunque no significan lo mismo en un sentido físico estricto, siguen los mismos determinantes fisiológicos, están íntimamente relacionadas y producen efectos análogos en el llenado ventricular. En primer lugar, la succión diastólica se acuñó para describir el fenómeno de disminución de la presión ventricular, a pesar de su llenado en la fase precoz de la diástole.^{36, 76} En segundo lugar, se definió como la capacidad del VI para generar una presión subatmosférica durante la fase precoz de la diástole, demostrado en un modelo experimental con control del volumen de llenado.^{36, 74, 77, 78} En tercer lugar, se ha comprobado que la succión diastólica está íntimamente relacionada con los gradientes diastólicos de presión intraventriculares fisiológicos generados entre la base y el ápex durante la fase precoz de la diástole.⁷⁹⁻⁸¹ Estos gradientes de presión están directamente relacionados con la geometría del VI y están influidos por los efectos regionales y globales del retroceso elástico, que de manera global, reflejan la energía potencial almacenada durante la sístole y representan el mecanismo por el que el VI se puede llenar adecuadamente con bajas presiones de llenado.^{78, 80}

La titina es una proteína larga, filamentosa que se extiende desde la línea Z hasta la línea M del sarcómero. El segmento que se extiende desde la línea Z hasta la banda A actúa como un muelle molecular (Figura 1-1). En el miocito cardíaco, la deformación de la titina durante la contracción por debajo de la longitud de reposo es el origen de las fuerzas de recuperación (“*restoring forces*”, RF). Las RF representan la energía potencial almacenada que se genera durante la sístole, resultado de la compresión y/o deformación de los elementos elásticos, como la titina de la pared ventricular.⁷⁹ Esta energía potencial se libera durante la diástole en forma de energía cinética (o retroceso elástico) que se

refleja en la generación de los gradientes de presión intraventriculares diastólicos, responsables del llenado ventricular con bajas presiones de llenado.^{79, 82} Estos gradientes de presión se correlacionan directamente con índices invasivos y no invasivos de la contractilidad del VI^{36, 82} y suponen el nexo de unión entre la función sistólica y la función diastólica del VI.

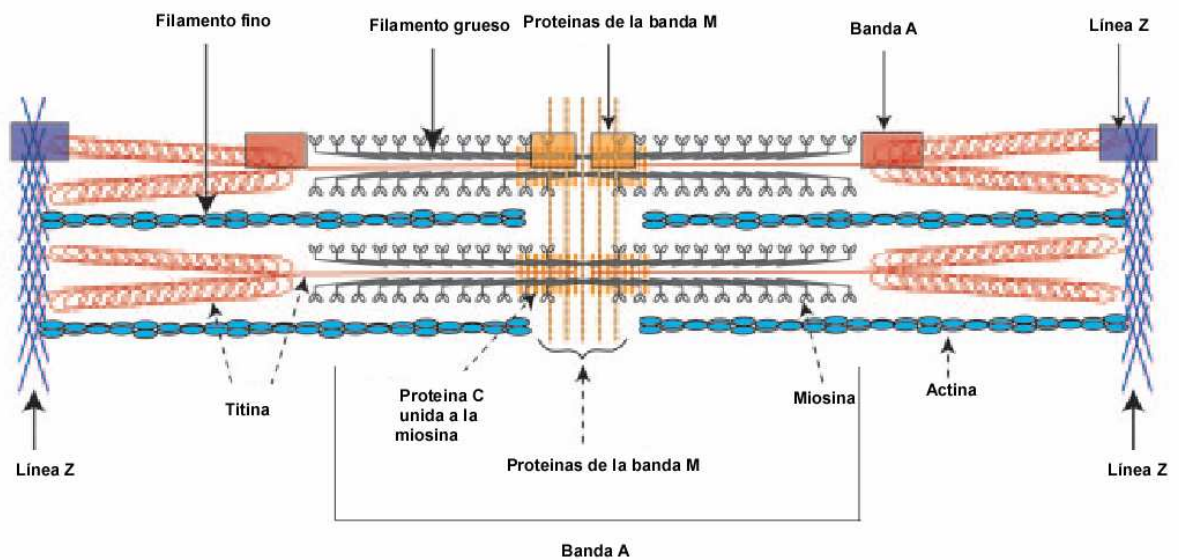


Figura 1-1 Se muestra un sarcómero en el que aparecen señalados los filamentos gruesos de miosina y los finos de actina, así como la proteína sarcomérica titina que juega un papel fundamental en el fenómeno de la succión diastólica. Modificado de ⁸³.

1.2.3. DEFINICIÓN DE DISFUNCIÓN DIASTÓLICA.

Tradicionalmente la valoración de la función cardíaca se ha centrado en la función sistólica, obviando la relevancia funcional de las propiedades diastólicas del ventrículo. Sin embargo, en las dos últimas décadas el hecho de que la diástole juega un papel decisivo en la morbilidad y mortalidad de causa cardiovascular se ha ido consolidando.⁴⁵ La disfunción diastólica se define como una alteración en la relajación, el llenado o la distensibilidad ventriculares, independientemente de la fracción de eyección o del estado sintomático del paciente.⁸⁴ Una función diastólica normal hace que el llenado de ambos ventrículos,

durante el reposo y el ejercicio, se produzca sin un aumento anormal en las presiones de llenado.⁴⁵

Caracterización invasiva de la función diastólica.

En relación con lo anterior, los métodos de referencia de las propiedades diastólicas del VI, y por analogía del VD, han sido establecidos mediante un abordaje invasivo. En este sentido, en los siguientes apartados se hará referencia al valor mínimo de la derivada temporal de la presión ventricular (dp/dt_{\min}), a la constante tiempo de relajación isovolumétrica (τ) y a la constante de rigidez ventricular. Cada una de estos índices miden diferentes aspectos de las propiedades diastólicas de la cavidad ventricular.

Valor mínimo de la derivada temporal de la presión ventricular (dP/dt_{\min})

Es un índice, ampliamente estudiado, que permite caracterizar el período de la relajación isovolumétrica del VI. La $(dP/dt)_{\min}$ sólo refleja un instante de dicho período, mientras que τ analiza el tiempo desde la $(dP/dt)_{\min}$ hasta el momento en el que la presión ventricular izquierda alcanza un valor ligeramente mayor que su valor telediastólico.⁸⁵ Se considera, que al igual que la $(dP/dt)_{\max}$ es dependiente de las condiciones de carga, como se puede comprobar en la Figura 1-2. Un incremento agudo de la presión sistólica ventricular o de la frecuencia cardíaca (FC) se traducen en un aumento de la $(dP/dt)_{\min}$.^{21, 86}

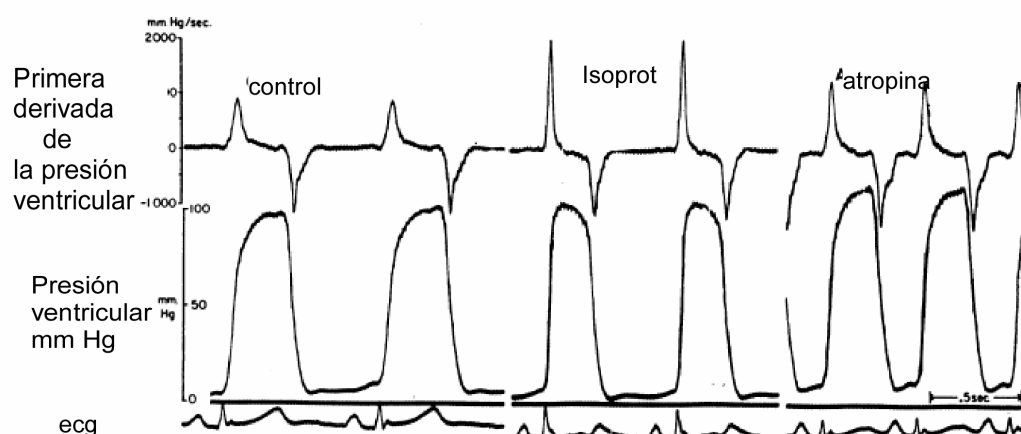


Figura 1-2. En la parte superior se representa la primera derivada de la presión del VI (los picos hacia arriba corresponden a la $(dP/dt)_{\max}$ y los picos hacia abajo a la $(dP/dt)_{\min}$ de varios latidos. En la parte inferior de la figura se dibujan las curvas de presión ventricular. Los valores de la $(dP/dt)_{\min}$ apenas se modifican tras la infusión de isoproterenol, a diferencia de la $(dP/dt)_{\max}$ y sin embargo, tras la administración de atropina se produce un aumento considerable en la magnitud de la $(dP/dt)_{\min}$. Modificado de ²¹.

Valor mínimo de la derivada temporal de la presión del VD (dP/dt)_{min}.

Al igual que sucede en el VI, permite caracterizar el período de la relajación isovolumétrica y, por tanto, la relajación del VD (Figura 1-3). La constante tiempo de relajación isovolumétrica (τ) se considera mejor indicadora de la relajación ventricular que la $(dP/dt)_{min}$, debido a que la primera presenta una menor dependencia del estrés sistólico y de la longitud telesistólica de las fibras, en definitiva, de las condiciones de carga.^{85, 87}

En el VD, la $(dP/dt)_{min}$ sucede más tarde que en el VI,⁸⁸ cuando la presión del VD alcanza el 35% del valor de la presión sistólica. Otra de las características de la curva $(dP/dt)_{min}$ del VD, como se aprecia en la Figura 1-5, la parte positiva o acelerativa es ancha y normalmente tiene un doble pico, que traduce el fenómeno de la interdependencia ventricular. El primer pico se produce al mismo tiempo que la $(dP/dt)_{min}$ del VI, mientras que el segundo pico representaría la relajación del VD.⁸⁸

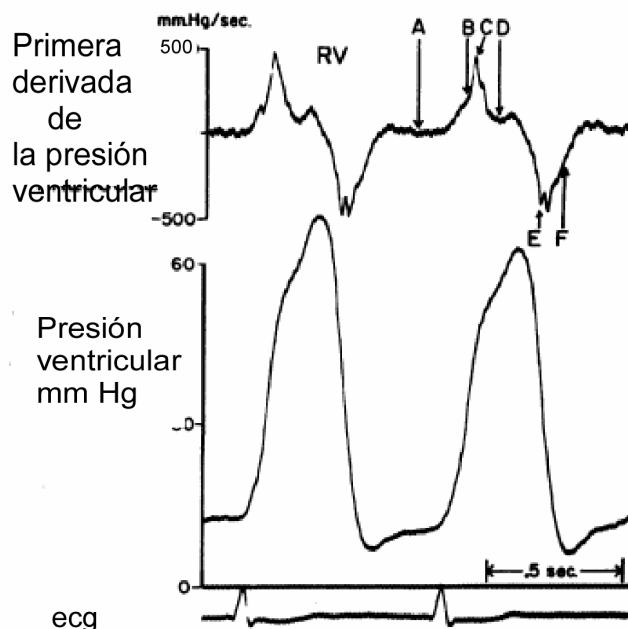


Figura 1-3. Ejemplo de un registro de la $(dP/dt)_{min}$ del ventrículo derecho, que se muestra en la parte superior de la figura. En la parte inferior se muestra el registro de la presión del VD para el cual se obtienen las curvas de la $(dP/dt)_{max}$ y de la $(dP/dt)_{min}$. Modificado de ²¹.

La dependencia de la carga de la $(dP/dt)_{min}$ en el VD es la misma que la que se ha descrito para el VI.^{86, 89} Por ejemplo, el aumento que se produce en la $(dP/dt)_{min}$ en modelos

animales de sobrecarga crónica de presión del VD⁸⁹ se puede explicar en su práctica totalidad por el aumento en la presión sistólica del VD. Aunque al aumentar la postcarga, el aumento en la $(dP/dt)_{\min}$ indica una caída más rápida en la presión ventricular, sin embargo no traduce una verdadera alteración en las propiedades diastólicas del miocardio. Por ello, no se recomienda para el análisis de la función diastólica del VD, a menos que se tenga en cuenta su dependencia de las condiciones de carga.

Pese a las analogías que se establecen entre ambos ventrículos, el comportamiento de la $(dP/dt)_{\min}$ del VD con respecto a la $(dP/dt)_{\min}$ del VI es diferente en pacientes con disfunción ventricular.⁸⁷ En un estudio en el que se incluyeron sujetos controles, pacientes con HTP y pacientes con HTP e insuficiencia cardiaca derecha (datos de congestión sistémica), se realizó un cateterismo derecho empleando catéteres de alta fidelidad. Los valores de la $(dP/dt)_{\min}$ en los pacientes con HTP, independientemente de la insuficiencia cardiaca derecha, eran superiores que en los controles. Además, para cualquier valor de PSAP, la $(dP/dt)_{\min}$ en los pacientes con insuficiencia cardiaca derecha era menor que en los pacientes con el mismo grado de PSAP, pero sin insuficiencia cardiaca. Estos resultados demuestran la dependencia de las condiciones de carga de la $(dP/dt)_{\min}$, tal y como ocurre en el VI. Sin embargo, en un estudio clínico similar, incluyendo pacientes con disfunción sistólica del VI, se objetivó que en los pacientes con insuficiencia cardiaca izquierda, la $(dP/dt)_{\min}$ del VI era menor que en sujetos normales con una función ventricular izquierda normal.⁹⁰ La diferencia en el comportamiento de la $(dP/dt)_{\min}$ entre ambos ventrículos se puede explicar por la diferencia fisiopatológica en los mecanismos de disfunción ventricular. En los pacientes con insuficiencia cardiaca izquierda, realmente, la disminución en el valor de la $(dP/dt)_{\min}$ del VI traduce la existencia de verdadero daño miocárdico. Sin embargo, en el grupo con insuficiencia cardiaca derecha e HTP, el VD puede seguir trabajando en una situación de “hiperfunción”, lo que explicaría el mayor valor de la $(dP/dt)_{\min}$ que en los sujetos normales y los síntomas de congestión sistémica estarían causados porque la presión telediastólica del VD excede la presión oncótica plasmática.

Constante tiempo de relajación isovolumétrica (τ).

Uno de los parámetros invasivos ampliamente utilizados para caracterizar la relajación del ventrículo, se basa en la obtención de la constante tiempo de relajación a partir de la curva de la presión ventricular durante el período de relajación isovolumétrica. Se denomina constante de tiempo de relajación isovolumétrica o *tau* (τ). Se caracteriza estudiando la velocidad de la disminución de la presión de la cámara ventricular durante el período de relajación isovolumétrica. Para ello, la presión se debe medir mediante un micromanómetro de alta fidelidad colocado en el interior de la cavidad del VI. Se analizan las presiones entre el cierre de la válvula aórtica y la apertura de la válvula mitral, con objeto de calcular la velocidad de disminución de la presión ventricular durante dicho período. Aunque se han propuesto otras funciones, la disminución de la presión ventricular en este periodo se puede aproximar a una curva exponencial. El significado físico del valor de τ es el tiempo necesario para que la presión ventricular disminuya a un 37% de su valor inicial.⁷² Conceptualmente se considera que la relajación ventricular se ha completado en un tiempo 3τ .⁹¹ Se acepta que existe una alteración en la relajación en el VI cuando $\tau > 48$ ms.⁹² Dado que no se suelen tener simultáneamente el registro de las presiones ventricular, aórtica y de la aurícula izquierda (AI) o de las presiones ventriculares con el flujo aórtico y mitral, se han buscado métodos más sencillos para definir el momento en el que la presión disminuye con un volumen telesistólico relativamente constante. Por tanto, el cálculo de τ se realiza desde el instante en el que la velocidad de la disminución de la presión es máxima ($(dp/dt)_{min}$) (que generalmente tiene lugar poco después del cierre de la válvula aórtica), hasta el momento en el que la presión de VI disminuye por debajo de un umbral igual a la presión telediastólica del VI + 5 mm Hg (Figura 1-4).

Una vez delimitado el intervalo de la curva de presión ventricular que se ajusta, se pueden emplear dos modelos matemáticos para obtener τ :^{85, 93}

El primero de ellos es la obtención de τ ajustando la disminución de la presión ventricular a una función exponencial. Este ajuste exponencial, que se modela en función del tiempo, se puede realizar asumiendo un término exponencial más un término constante ($t \rightarrow \infty$) o no.⁸⁵ El ajuste exponencial sin término independiente se expresa mediante la siguiente fórmula matemática:

$$P = P_0 e^{-t/\tau}$$

donde P es la presión en cualquier instante, P_0 es la presión en el instante=0, es decir en el momento de la $(dP/dt)_{min}$. Con término independiente se expresa como:

$$P = P_0 e^{-t/\tau} + P_\infty$$

para $t = \infty$, esta ecuación hace que $P = P_\infty$ cuyo valor puede ser distinto de cero. Implícitamente en el primer enfoque la presión disminuye hasta un valor cero, es decir, si la presión disminuyera hasta un valor de equilibrio, este valor sería igual a cero. Esta puede ser una suposición razonable en las preparaciones de tórax y pericardio abierto, pero a menudo es inadecuada en el animal o ser humano ya que la constricción pericárdica, las presiones intratorácicas y la interdependencia ventricular, pueden afectar considerablemente a las presiones del VI.⁹⁴ Así el ajuste exponencial sin término independiente (modelo de 2 parámetros) permite obtener valores de τ precisos con unos intervalos de confianza estrechos, mientras que si se ajusta con término independiente (modelo de 3 parámetros), se pueden obtener errores estándar mayores en los coeficientes estimados, aunque el ajuste de la curva puede resultar más exacto⁹¹. No obstante, la elección de uno u otro método (2 ó 3 parámetros) es todavía una cuestión de debate, ya que existen numerosos estudios con resultados dispares sobre la bondad de los dos métodos. A pesar de ello, siempre y cuando cualquiera de las dos aproximaciones se use de manera consistente en un trabajo, ambos métodos proporcionan información válida acerca de la función diastólica.⁷⁴ De hecho, la utilización del método que ajusta a una asíntota cero, dado que está basado en algoritmos matemáticos menos complejos, se recomienda con fines clínicos.⁹⁵

En segundo lugar, se ha propuesto un modelo logístico como alternativa al ajuste exponencial.⁹³

$$P = \frac{P_0}{1 + e^{t/\tau}} + P_\infty$$

En general, el valor de τ aplicando este método suele ser de menor magnitud que con el ajuste exponencial. Según este modelo, τ es el tiempo necesario para que la presión ventricular disminuya aproximadamente un 54% desde su valor inicial. Para algunos autores, este ajuste a la disminución de la presión ventricular durante la relajación isovolumétrica es más fiable, ya que no tiene la dependencia de establecer un punto de corte que marque el final del periodo de la relajación isovolumétrica como el ajuste exponencial.⁹³ No obstante, en los diferentes trabajos experimentales y clínicos el ajuste exponencial sin término independiente es el más utilizado y al que nos referiremos a lo largo de la presente tesis doctoral.

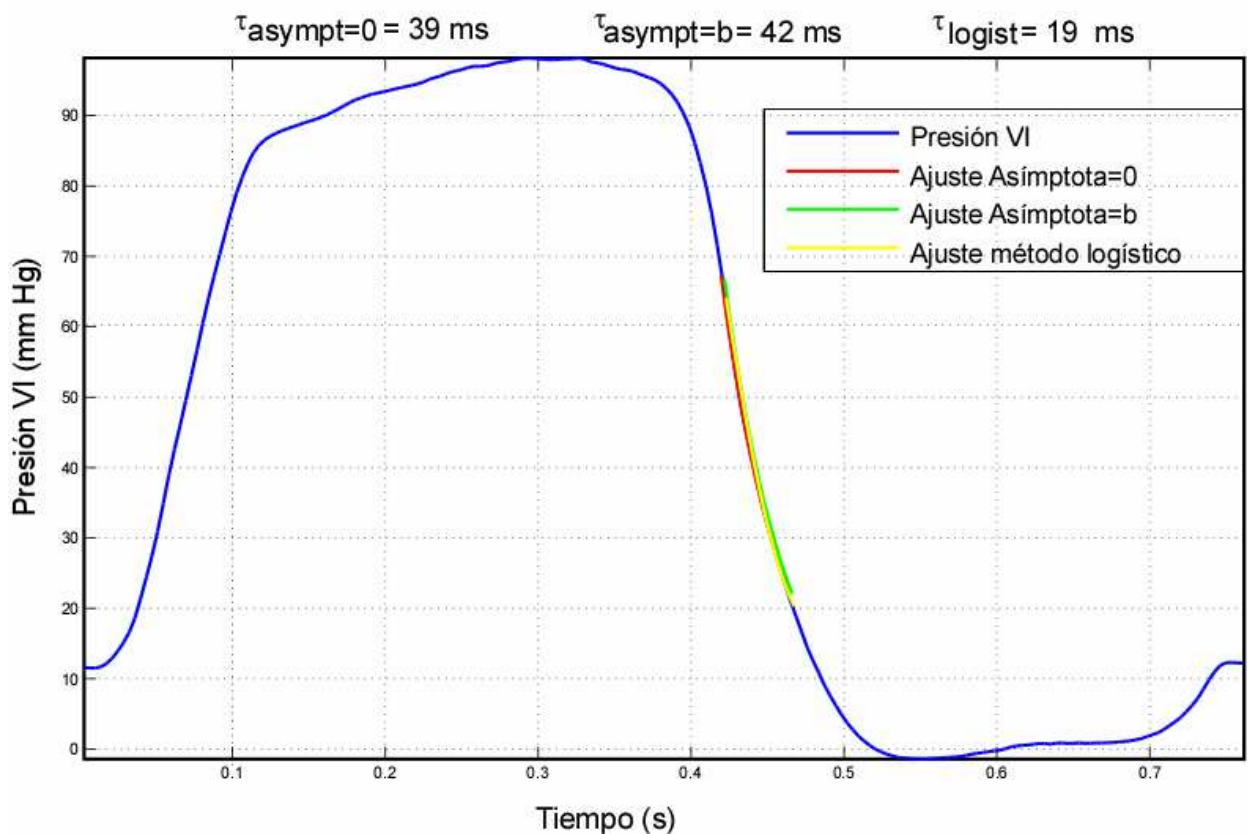


Figura 1-4. Se representa la presión del VI, representada en azul, medida con un micromanómetro. En rojo, verde y amarillo se representan el ajuste exponencial de la porción de la curva comprendida entre la $(dP/dt)_{\min}$ y la presión telediastólica de VI+5 mmHg, para el cálculo de la constante-tiempo de relajación ventricular (τ), mediante los 3 métodos (ver texto). Como se puede observar en la parte superior de la figura aparecen los valores de la τ obtenidos con los 3 métodos. En este caso, la τ ofrece resultados similares con el método exponencial de 2 y 3 parámetros.

Constante tiempo de relajación isovolumétrica (τ) del ventrículo derecho.

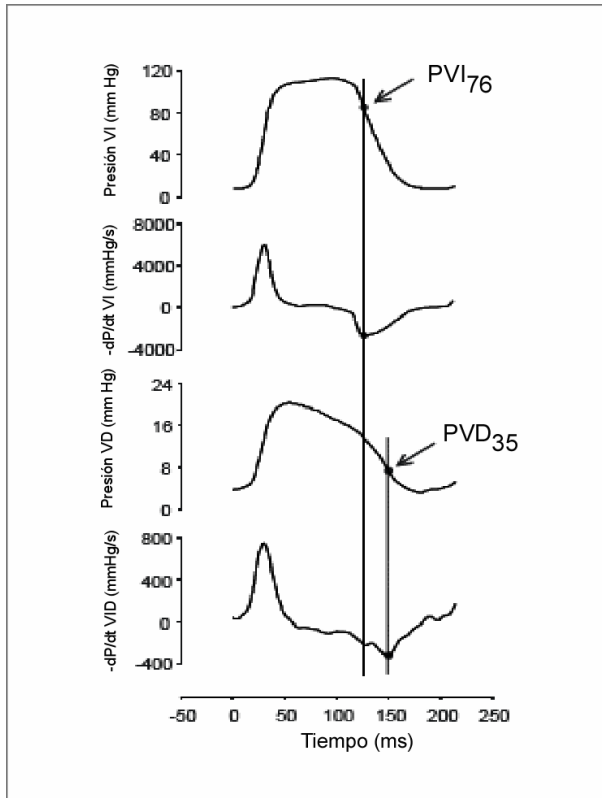


Figura 1-5. Ejemplo del registro temporal de la presión de VI (PVI), $(dP/dt)_{\min}$ del VI, de la presión de VD (PVD) y de la $(dP/dt)_{\min}$ del VD. En el caso del VI, la $(dP/dt)_{\min}$ sucede cuando la PVI alcanza el 76% del valor del pico sistólico, mientras que en el VD sucede cuando la presión pico sistólica del VD ha disminuido hasta un 35%.

La constante τ permite caracterizar la relajación de la cámara ventricular derecha. Al igual que sucede en el VI, τ representa la tasa de disminución de la presión ventricular durante el período de relajación isovolumétrica. En el caso del VD el ajuste exponencial de la curva de la presión ventricular se realiza desde la $(dP/dt)_{\min}$ hasta la presión telediastólica del VD + 3 mmHg.⁸⁹ A diferencia del VI, τ en el VD evalúa un segmento mucho más corto de la curva de la presión ventricular. En la Figura 1-5 (modificado de⁸⁸), se refleja la diferencia en el patrón de la caída de la presión ventricular. En ambos ventrículos, hay dos fases distintas

en la caída de la presión ventricular, acelerativa y decelerativa, separadas por la correspondiente $(dP/dt)_{\min}$. En el VI, la mayor parte de la disminución de la presión ventricular ocurre durante la fase

decelerativa (después de la $(dP/dt)_{\min}$). En contraste, la $(dP/dt)_{\min}$ en el VD tiene lugar cuando la mayor parte de la disminución de la curva de la presión ventricular se ha producido. En la Figura 1-6, se muestra un ejemplo representativo de 2 diagramas de fase presión- dP/dt en ambos ventrículos (modificado de⁸⁸).

Por un lado, τ en el VI se considera el “patrón oro” para caracterizar la relajación ventricular. Sin embargo, en el VD se ha cuestionado que la $(dP/dt)_{\min}$ sea el punto de referencia adecuado para considerarlo como el inicio de la caída de la presión ventricular ya que la presión del VD ha disminuido en un 60%, aproximadamente, cuando se alcanza la $(dP/dt)_{\min}$.⁸⁷ No obstante, se ha demostrado en modelos experimentales⁸⁹ que el número de puntos dentro del periodo de relajación isovolumétrica para el ajuste de la curva desde

la $(dP/dt)_{\min}$ es suficiente. Pese a estas consideraciones, en trabajos experimentales habitualmente para calcular τ del VD se considera como punto de referencia inicial la $(dP/dt)_{\min}$ y el final la presión telediastólica del VD + 3 mm Hg; se estima de un modo similar al VI y se define como el “patrón oro” de la relajación ventricular.^{20, 89}

De modo análogo al VI, τ del VD es dependiente de las condiciones de carga como se ha demostrado en modelos animales⁸⁹ y en un estudio clínico realizado en pacientes con miocardiopatía hipertrófica en los que se caracteriza la relajación del VD de modo invasivo.²⁰

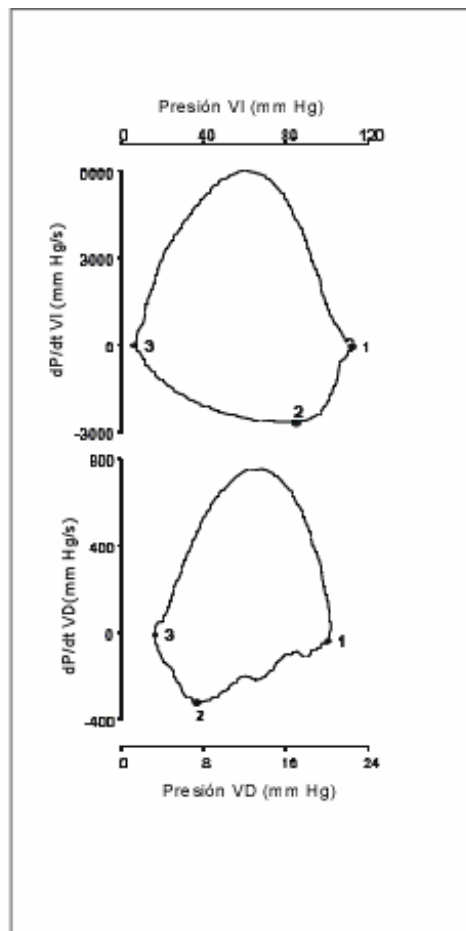


Figura 1-6. Ejemplo de diagramas de fase presión-dp/dt del VI (panel superior) y del VD (panel inferior). En ambas curvas los puntos 1,2 y 3 corresponden al pico sistólico, a la $(dP/dt)_{\min}$, y a la presión ventricular mínima, respectivamente. En el VI, la mayor caída de la presión se produce en la fase decelerativa (entre 2 y 3), mientras que en el VD ocurre sobre todo en la fase acelerativa (entre 1 y 2).

Rigidez de la cámara (dP/dV).

A diferencia de la relajación ventricular, la rigidez de la cámara influye de manera decisiva en las presiones de llenado ventriculares. La rigidez ventricular hace referencia a las “propiedades elásticas pasivas” de la cámara, es decir, relaciona un cambio en la

presión con una modificación determinada de su volumen. Por tanto, de manera sencilla, se define como la tangente (habitualmente trazada durante la presión telediastólica del VI) a la relación exponencial presión-volumen (P-V) durante la diástole del VI (ver Figura 1-7). Cuanto mayor sea la pendiente de la tangente, la rigidez operativa del VI será mayor, es decir, “menos distensible”.⁹⁶ Un desplazamiento a la izquierda de la curva P-V indica un ventrículo más rígido (menos distensible), mientras que un desplazamiento a la derecha indica un ventrículo con menor rigidez (mayor distensibilidad). En muchas cardiopatías, sobre todo en las fases iniciales, se produce un desplazamiento de la curva de P-V a la derecha. Esto significa que se produce un incremento en el volumen telediastólico del VI, sin que se de lugar a un incremento significativo en las presiones de llenado.⁹⁶

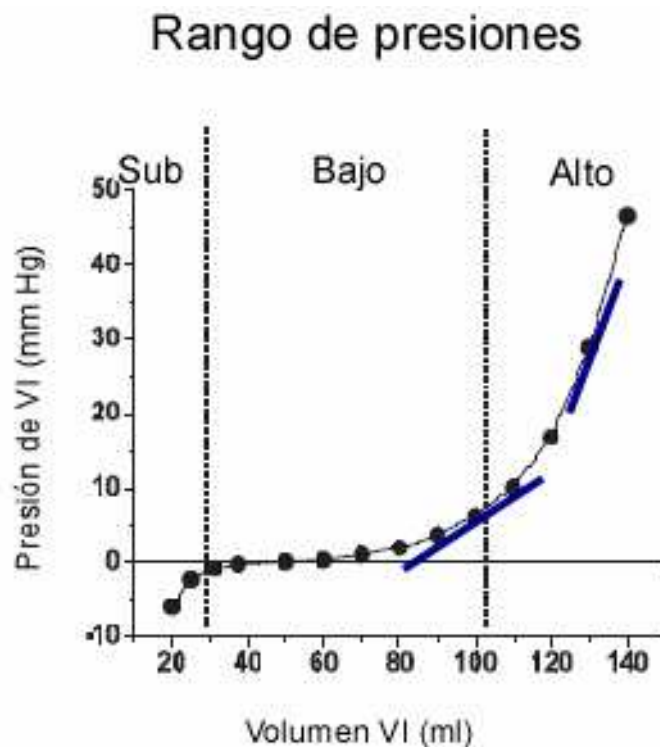


Figura 1-7. La relación presión-volumen telediastólica se ajusta a una relación exponencial (no lineal), con diferentes pendientes en función del volumen ventricular, siendo mayor en el caso de volúmenes ventriculares altos. Las líneas gruesas azules representan la tangente trazada a la relación P-V telediastólica, que cuanto mayor sea la pendiente de la tangente, define la mayor rigidez operativa del VI. Modificado de ⁹⁶.

Dado que la relación presión-volumen telediastólica no es lineal sino exponencial, el ajuste realizado a partir de los valores de P y V obtenidos de un único ciclo cardíaco es muy limitado. Para caracterizar la rigidez con mayor precisión se deben obtener varias curvas de P-V a diferentes niveles de precarga, lo que se lleva a cabo mediante la

interrupción transitoria del flujo en la vena cava inferior a través del inflado de un balón. Mediante la unión de los segmentos telediastólicos de dichas curvas se obtiene la relación P-V telediastólica para ese ventrículo, como se demuestra en la Figura 1-8. Realmente estos datos sólo pueden ser obtenidos mediante un método que proporcione volúmenes ventriculares instantáneos, por ejemplo utilizando un catéter de conductancia. Esto se debe a que es necesario estudiar múltiples ciclos cardiacos sincronizados con las presiones. Aunque este requisito metodológico ha limitado la utilización del método en la práctica clínica, se acepta como el método más preciso para evaluar la rigidez intrínseca ventricular. Una vez obtenidas las curvas de P-V, los datos se ajustan a una exponencial para medir los parámetros que definen la rigidez ventricular. Uno de los ajustes más aceptados se expresa mediante la siguiente fórmula matemática:

$$P = C\ell^{\beta v}$$

donde P representa la presión, C hace referencia a una constante y v es el volumen. β es la constante de la rigidez ventricular y por tanto el índice que mejor refleja las propiedades elásticas pasivas de la cámara y se mide en milímetros^{-1} .

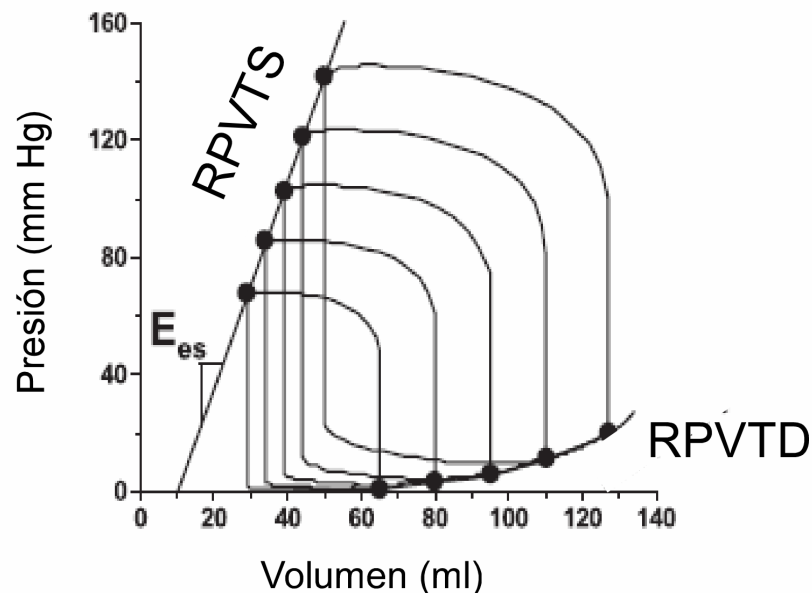


Figura 1-8. Cuando se produce la interrupción transitoria del flujo en la vena cava inferior, las asas de presión-volumen se desplazan hacia volúmenes más bajos tanto en telediástole como en telesístole. Cuando se conectan los diferentes puntos de las asas presión-volumen a nivel telediastólico, se obtiene la RPVTD, relación presión-volumen telediastólica, que resulta no lineal, sino exponencial. RPVTS: relación presión volumen telesistólica. Modificado de ⁹⁶.

Rigidez de la cámara ventricular derecha.

Es sin duda el parámetro invasivo de la función diastólica del VD menos estudiado en la literatura médica. Como se ha definido anteriormente para el VI, es el cambio en la presión en una estructura elástica, como el VD (dP/dV), en relación a una determinada modificación en el volumen del VD. Su recíproca se denomina *distensibilidad ventricular* (dV/dP).⁹⁷ De igual manera que en el VI, se estima a partir de tangente trazada a la relación exponencial presión-volumen en la presión telediastólica, en este caso del VD.⁹⁶ Al igual que en el VI, el método más robusto para la caracterización de la rigidez ventricular, son los catéteres de conductancia-presión, puesto que se puede obtener la presión y el volumen de manera instantánea a lo largo de todo el ciclo cardíaco y trazar las curvas presión-volumen del VD con una excelente precisión. Desde un punto de vista conceptual, lo expuesto previamente acerca de la distensibilidad para el VI es aplicado al VD.

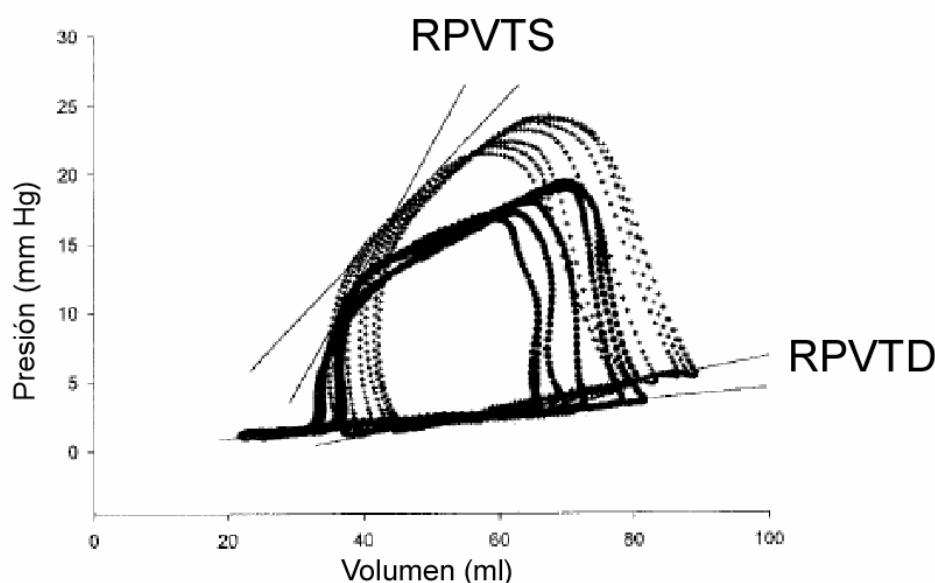


Figura 1-9. Gráfico de diagramas de fase presión-volumen del VD obtenidos mediante oclusión de la vena cava inferior, antes y después de cirugía de revascularización coronaria. Las asas trazadas con la línea negra continua representan a la situación antes de la cirugía. La línea negra discontinua representa a las adquisiciones después de la cirugía. Después de la cirugía se observa un aumento en la pendiente de RPVTD, lo que implica un empeoramiento en la rigidez ventricular. RPVTS: relación presión volumen telesistólica. Modificado de ⁹⁶.

La Figura 1-9 está obtenida de uno de los pocos estudios clínicos sobre la caracterización de la rigidez del VD en humanos empleando catéteres de conductancia-

presión. En él se observa un empeoramiento en la rigidez ventricular en un grupo de pacientes a los que se sometió a una cirugía de revascularización coronaria.⁹⁸

Caracterización no invasiva de la función diastólica.

Pese a que desde un punto de vista diagnóstico, la función diastólica es evaluada con la mayor precisión a través de un abordaje invasivo, en la práctica clínica se intentan caracterizar las propiedades diastólicas ventriculares mediante la realización de un ecocardiograma transtorácico.

Siguiendo el mismo esquema del apartado anterior, se comparan los conocimientos sobre el abordaje no invasivo para caracterizar la función diastólica del VD y del VI.

Velocidad de flujo del llenado del VI.

En pacientes en ritmo sinusal y en ausencia de valvulopatía mitral significativa, la obtención mediante Doppler pulsado de la velocidad del flujo de entrada en el VI se ha correlacionado aceptablemente con las presiones de llenado del VI obtenidas mediante un cateterismo.⁹⁹

El espectrograma del Doppler pulsado del llenado ventricular izquierdo se compone de la *onda E*, correspondiente a la fase inicial del llenado, la *onda A*, correspondiente a la fase tardía del llenado y el cociente E/A (Figura 1-10). El patrón del llenado diastólico además incluye la medición *del tiempo de desaceleración (TD)*, es decir, el intervalo de tiempo desde el pico de la onda E hasta su extrapolación a la línea de base y *el tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV)*, o lo que es lo mismo, el intervalo entre el cierre de la válvula aórtica y la apertura de la válvula mitral.¹⁰⁰ Se han descrito hasta 4 patrones del flujo transmitral, alguno de los cuales traduce un aumento de las presiones de llenado de VI o infiere mal pronóstico en pacientes con DVSI.^{72, 100}

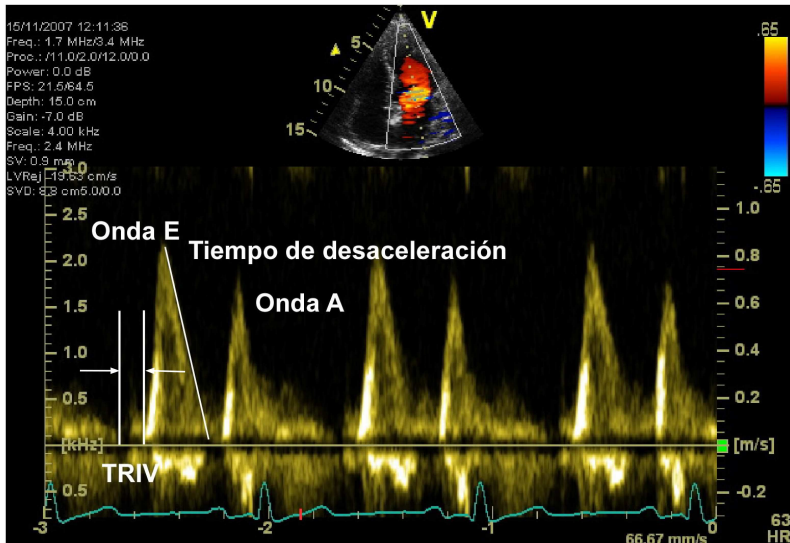


Figura 1-10. Ejemplo de un espectrograma de Doppler pulsado mitral. Se compone de la onda E, de la onda A, del tiempo de desaceleración y del tiempo de relajación isovolumétrica, como se explica en el texto. TRIV: tiempo de relajación isovolumétrica, es decir el intervalo entre el cierre de la válvula aórtica y la apertura de la válvula mitral. Los diferentes patrones del llenado transmitral se describen en base a los diferentes valores que adquieren cada uno de estos parámetros.

Velocidad del flujo de venas pulmonares.

El estudio del flujo de las venas pulmonares complementa la interpretación del flujo del llenado del VI, sobre todo en la caracterización de la función auricular izquierda.^{72, 101} Algunos trabajos han demostrado que el flujo venoso pulmonar, interrogado mediante Doppler pulsado, se correlaciona con las presiones de llenado del VI en presencia de ritmo sinusal, en ausencia de bloqueo auriculoventricular de primer grado, valvulopatía mitral significativa o prótesis mitral.^{102, 103} Básicamente se observan 3 ondas características en el flujo de las venas pulmonares, como se representa en la Figura 1-11.

-*Onda sistólica (S)*, que representa el llenado auricular durante la sístole ventricular. A su vez puede componerse de 2 ondas, S1 y S2, correspondientes a la protosístole y a la telesístole, respectivamente.

-*Onda diastólica (D)*, que representa una segunda fase del llenado auricular durante la diástole ventricular.

-*Onda auricular reversa (AR)*, que representa el flujo reverso hacia las venas pulmonares durante la sístole auricular. Puesto que no existen válvulas que impidan el movimiento hacia atrás desde la AI a las venas pulmonares, la relación entre la duración y la amplitud entre la onda A del llenado mitral y la onda A reversa del flujo venoso pulmonar es dependiente de la distensibilidad del VI.

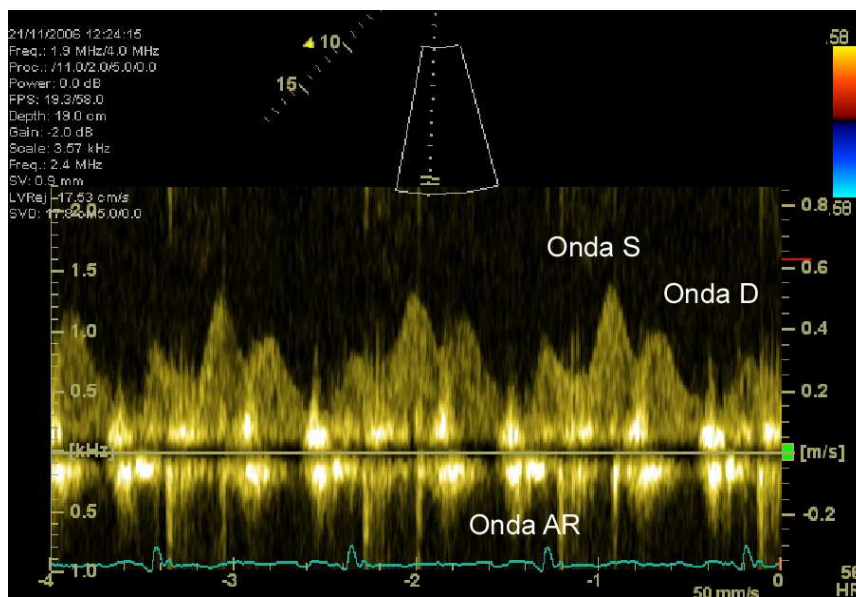


Figura 1-11. Ejemplo de Doppler pulsado del flujo de venas pulmonares. Se distinguen las ondas sistólica (S), diastólica (D) y la onda auricular reversa (AR). Ocasionalmente la onda S es bifásica. A medida que se modifica el patrón de llenado transmitral, también lo hace el patrón del flujo de venas pulmonares.

DTI (“Doppler tissue Imaging”) del anillo mitral.

La técnica del Doppler pulsado tisular o DTI permite analizar las velocidades del miocardio.¹⁰⁴ El DTI del anillo mitral evalúa las velocidades longitudinales del miocardio a dicho nivel y se adquiere en el plano apical 4 cámaras en la porción media o lateral del anillo mitral. Habitualmente se registra una onda sistólica (S'), una onda diastólica precoz (E') y una onda diastólica tardía (A'), como se describe en la Figura 1-12.¹⁰⁰ Algún estudio ha encontrado una relación directa entre τ y la magnitud de la onda E'.¹⁰⁵ En los sujetos normales, la velocidad de la onda E' aumenta a medida que lo hace el gradiente transmitral, con el ejercicio o con el aumento de la precarga. Sin embargo, en los pacientes con alteración de la relajación la velocidad de la onda E' disminuye y persiste disminuida en todas las fases de disfunción diastólica, en contraste con lo que sucede con la velocidad de la onda E del flujo mitral. De esta manera, se ha empleado la relación entre la velocidad de la onda E' del DTI del anillo mitral y la velocidad de la onda E (E/E') para estimar las presiones de llenado del VI.¹⁰⁶ Sin embargo, existen algunas limitaciones a la hora de emplear este índice, como las anomalías de la contracción segmentaria que afecten a los segmentos basales del septo o de la cara lateral, la afectación del anillo mitral en relación a cirugía cardíaca previa o aquellos pacientes que se encuentran en fibrilación auricular. Por último, no es un índice absolutamente independiente de las condiciones de carga.¹⁰⁷⁻¹⁰⁹

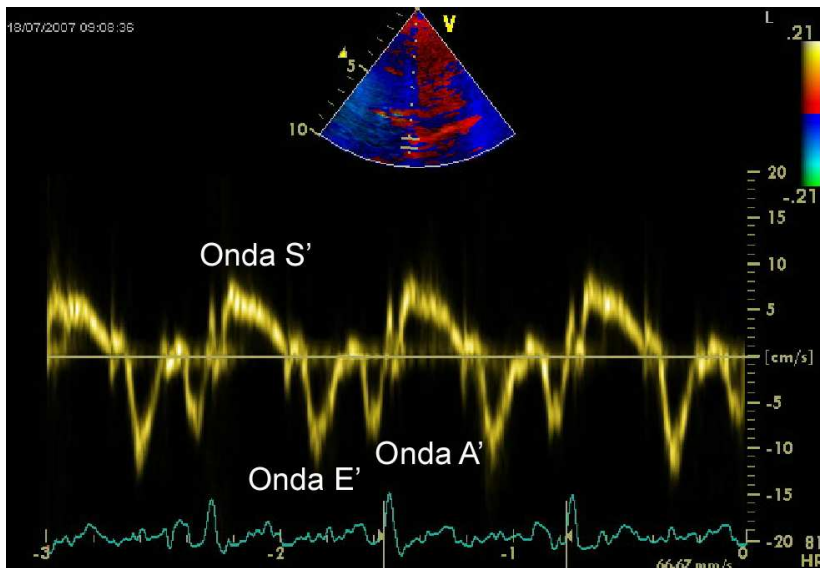


Figura 1-12. Ejemplo del espectrograma del DTI del anillo mitral (localización septal). Durante la diástole se distinguen las ondas E' (fase de llenado rápido) y A' (fase de contracción auricular). La onda S' representa la velocidad del miocardio durante la sístole ventricular. La relación E/E' se utiliza para estimar las presiones de llenado del VI.

Velocidad de propagación del flujo mitral (V_p).

La V_p de la onda del llenado precoz a lo largo de la cavidad ventricular medida a través de DCMM ha sido propuesta como un índice de la relajación del VI.^{110, 111} La velocidad máxima de la onda E cambia a medida que el flujo se desplaza desde el anillo mitral hacia el ápex. De este modo en los ventrículos normales, la propagación de la onda E dentro de la cavidad ventricular es rápida, debido a la succión generada por la relajación del ápex que acelera el flujo. Sin embargo, en los ventrículos en los que existe una alteración de la relajación, esta propagación no es tan rápida.¹¹² Mediante la adquisición del DCMM del flujo mitral se puede calcular la V_p , cuyos valores normales son ≥ 50 cm/s. Se ha correlacionado el valor de la V_p con τ .¹¹¹ Aunque en un principio se consideró que este índice de función diastólica era independiente de la precarga, posteriormente se ha demostrado que lo es, además de contar con una importante variabilidad dependiente del operador.¹¹³

De la misma manera que la onda E, la V_p se ha utilizado para estimar las presiones de llenado ventriculares a partir de varias formulaciones matemáticas. Una de las más empleadas y que ha sido validada en una población de pacientes es la siguiente:¹¹⁴

$$PAI = 5.27 * \left(\frac{E}{V_p} \right) + 4.6$$

PAI: presión de aurícula izquierda (mmHg), E: velocidad protodiastólica del flujo transmitral (cm/s), Vp: velocidad de propagación del flujo mitral (cm/s).

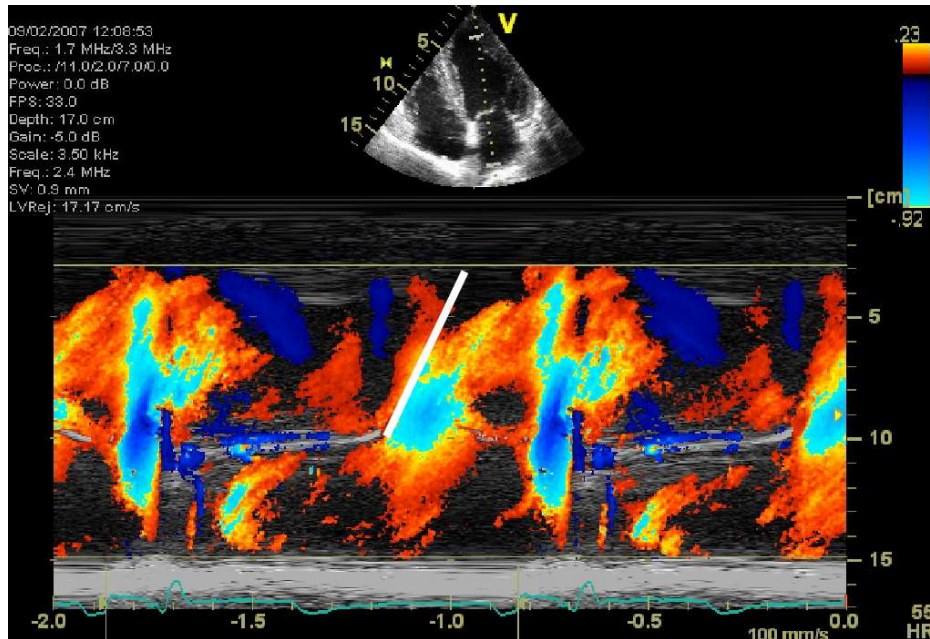


Figura 1-13. Ejemplo de una imagen Doppler-color Modo-m del flujo transmitral. La pendiente de la línea blanca representa V_p del flujo de entrada del VI. Para estimar la V_p el cursor del modo-M se sitúa en el centro de la columna del flujo del llenado del VI. Se ajusta la línea de base de la escala de color de modo que el jet central con mayor velocidad sea azul. La V_p se mide como la pendiente de la primera velocidad de aliasing durante el llenado precoz, medido desde el plano de la válvula mitral hasta 4 cm distalmente dentro de la cavidad ventricular.

Integrando los datos obtenidos a partir del flujo transmitral, del flujo de venas pulmonares, del DTI del anillo mitral y de la V_p , se ha categorizado la disfunción diastólica en 4 grados, en sentido de menor a mayor alteración.¹⁰⁰ En la Figura 1-14 se muestran dichos patrones.

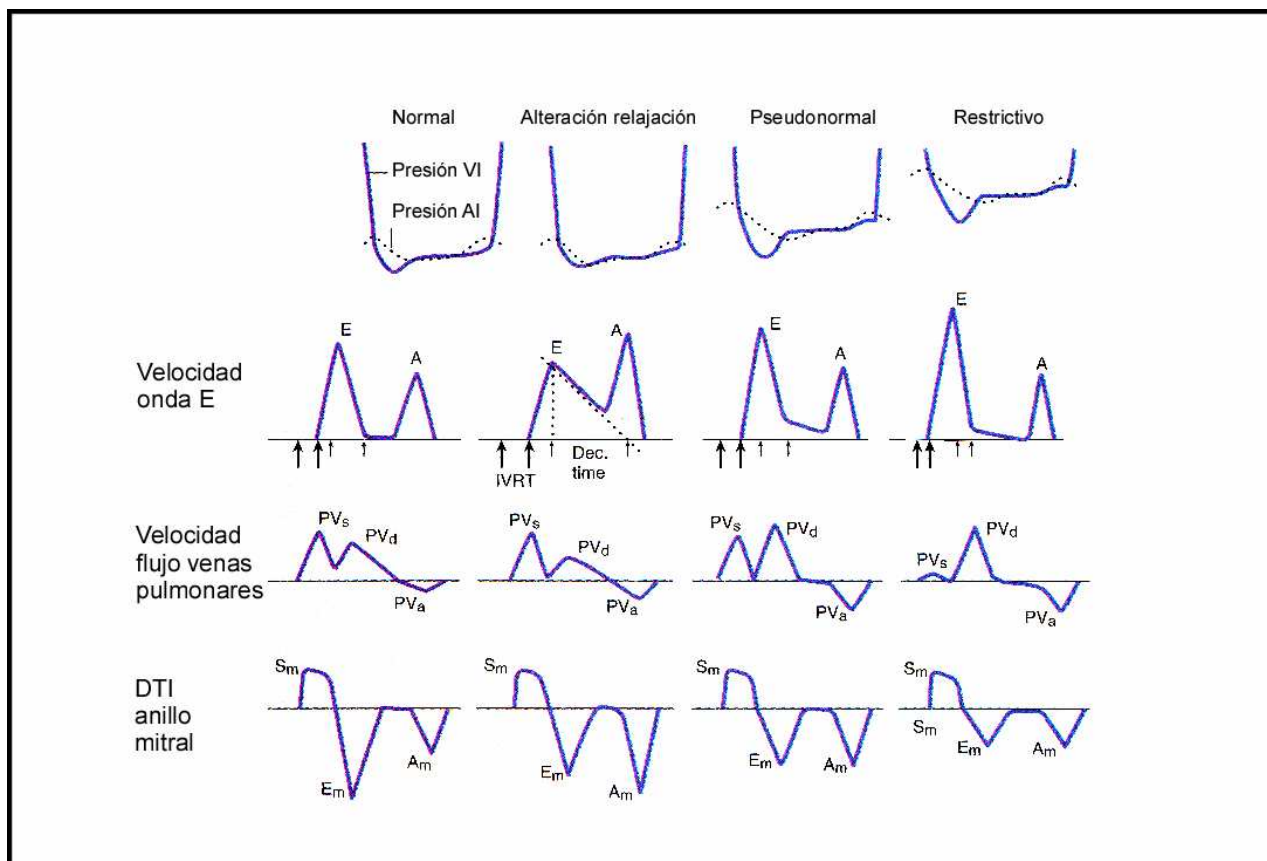


Figura 1-14. En esta figura se representan las variaciones en el patrón de llenado transmitral, del flujo de venas pulmonares y en el DTI del anillo mitral, a medida que se altera la función diastólica. PV: vena pulmonar. S_M: onda sistólica mitral, E_M: onda E mitral, A_M: onda A mitral. Modificado de ⁴⁵.

Caracterización no invasiva de la función diastólica del ventrículo derecho.

Gran número de los estudios clínicos en los que se caracteriza la función diastólica del VD están realizados en poblaciones pediátricas, debido a la afectación del VD y a su importancia pronóstica en un gran número de cardiopatías congénitas.

Pese a la importancia creciente de la caracterización de la función diastólica del VD, existen muy pocas herramientas diagnósticas no invasivas y correctamente validadas que se puedan emplear en la práctica clínica.

(a) Velocidad del flujo del llenado del VD.

Se considera una de las principales herramientas diagnósticas para la caracterización del llenado del VD. Se describen los mismos patrones para el llenado del VD que para el VI (Figura 1-15), previamente descritos, con sus mismas implicaciones y

limitaciones.⁷² Sin embargo, debido a que la mayoría de las cardiopatías afectan inicialmente a las cavidades izquierdas, el patrón de llenado más patológico se suele observar en el VI. La alteración del patrón de llenado del VD ocurre después del VI, aunque probablemente exista ya una alteración en mayor o menor grado de la función diastólica derecha,⁷² pero infradiagnosticada si sólo se utiliza el Doppler pulsado del flujo de llenado del VD.

Una de las principales limitaciones de esta herramienta diagnóstica es la marcada influencia de la respiración en las velocidades del flujo de llenado del VD. La inspiración aumenta el retorno venoso y, por tanto, el llenado del VD. De este modo se producen importantes variaciones en la velocidad del flujo de entrada del VD en función del ciclo respiratorio, mientras que las variables del Doppler mitral sólo se modifican en un 5%.^{72, 115} Para resolver esta limitación, algunos autores²⁴ promedian los valores de los diferentes parámetros del flujo de llenado del VD al final de la inspiración y de la espiración, y de esta manera aseguran que se puede diferenciar entre sujetos con función diastólica derecha normal y patológica. También se ha propuesto para evitar la influencia de la respiración, la normalización de la recogida de las medidas según la fase del ciclo respiratorio, en este caso al final de la fase espiratoria.¹¹⁵

Otra cuestión controvertida es la influencia de la edad sobre los diferentes parámetros del Doppler pulsado tricúspide. En algún estudio no existe una clara correlación entre ambos,¹¹⁶ mientras que otros autores observan que existen una correlación aunque débil^{117, 118} o incluso la intensidad de la correlación depende de si se trata de individuos sanos o pacientes con IC.¹¹⁹



Figura 1-15. Espectrograma del Doppler pulsado del flujo de entrada en el VD. De modo similar al flujo de llenado del VI, se distinguen una onda E correspondiente al llenado rápido y la onda A correspondiente al llenado tardío.

(b) DTI del anillo tricúspide.

Más recientemente y de modo similar a los trabajos realizados en el VI, se ha comenzado a emplear el DTI del anillo tricúspide para la caracterización de la función diastólica del VD (Figura 1-16).¹²⁰ Un ejemplo de ello es la publicación en la última década de numerosos artículos en los que se pretende caracterizar la función diastólica del VD, utilizando los parámetros del DTI, tanto del anillo tricúspide como de la pared libre del VD. De hecho se ha empleado en diversas poblaciones de pacientes, con infarto de miocardio,^{121, 122} con cardiopatías congénitas²⁷ o sometidos a trasplante cardiaco.¹²³ Como indicadores de la función diastólica de VD se analiza la velocidad de la onda E (E'), la velocidad de la onda A (A') y la relación E'/A'.

Los parámetros del DTI del VD no se han correlacionado nunca con índices invasivos de función diastólica derecha o con las presiones de llenado del VD.^{26, 124, 125} Únicamente en un estudio realizado en una población pediátrica se demostró una correlación débil entre la relación A'/E' del DTI del anillo tricúspide y la presión telediastólica del VD ($r=0.46$, $p<0.0001$), aunque la correlación fue más intensa con la $(dP/dt)_{\min}$ ($r=0.72$, $p<0.0001$).²⁷

El DTI del anillo tricúspide o de la pared libre del VD presenta algunas limitaciones. Entre ellas, se caracteriza por una importante variabilidad latido-latido, debido a la influencia respiratoria y al movimiento de traslación del corazón.^{126, 127} Eso dificulta la obtención de los rangos de valores fisiológicos y complica su aplicación en una población de pacientes para diagnosticar una función diastólica derecha alterada. De hecho, la mayoría de los estudios analizan los parámetros de DTI del VD bien en una población de pacientes antes y después de una estrategia terapéutica¹²⁸⁻¹³⁰ o mediante la comparación de una población de pacientes con otra de voluntarios sanos^{122, 123}. Por último, aunque no se ha caracterizado como en el VI, es presumible no sea absolutamente independiente de las condiciones de carga.

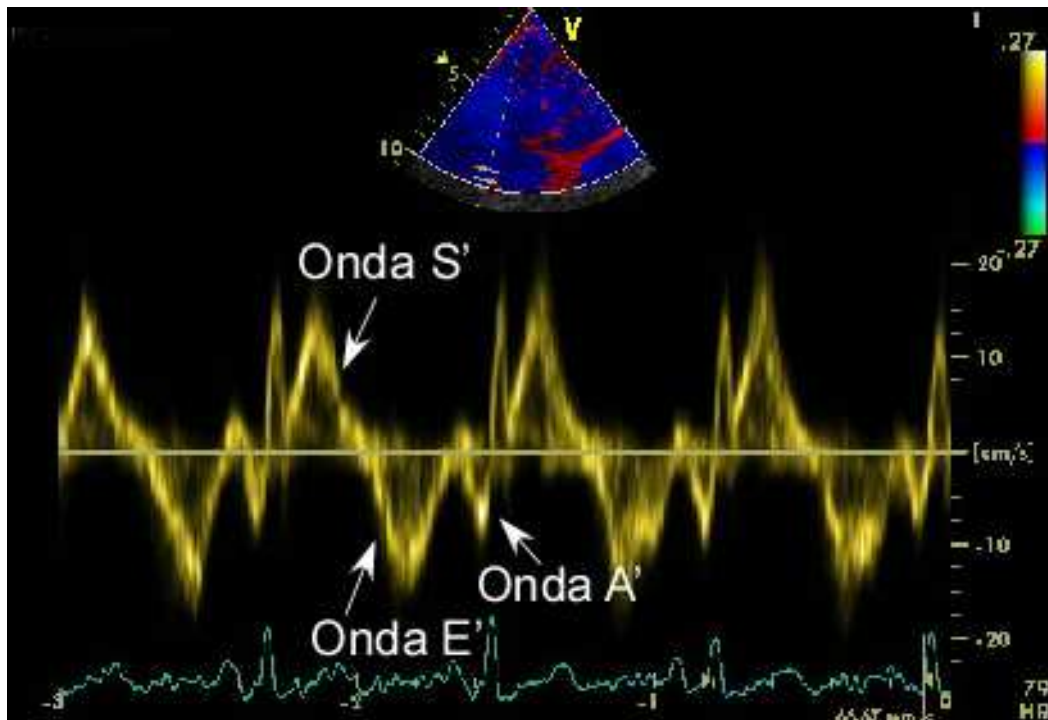


Figura 1-16. Ejemplo del DTI del anillo tricúspide. Como se comentó para el DTI del anillo mitral, durante la sístole se registra la onda S' o sistólica y durante la fase de llenado del VD se registran las ondas E' y A', correspondientes a las fases inicial y tardía, respectivamente. Este registro pertenece a un voluntario sano.

(c) Índice de TEI (o índice de rendimiento miocárdico).

El índice de Tei permite caracterizar la función sistólica y diastólica de ambos ventrículos. La disfunción sistólica prolonga el tiempo de contracción isovolumétrica y acorta el período eyectivo. Tanto la disfunción sistólica como la diastólica alteran la

relajación ventricular, lo que prolonga el tiempo de relajación isovolumétrica.¹³¹ El índice de Tei (ver Figura 1-17) se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Índice de Tei} = \frac{TCIV + TRIV}{PE}$$

TCIV: tiempo de contracción isovolumétrica, TRIV: tiempo de relajación isovolumétrica, PE: período eyectivo.

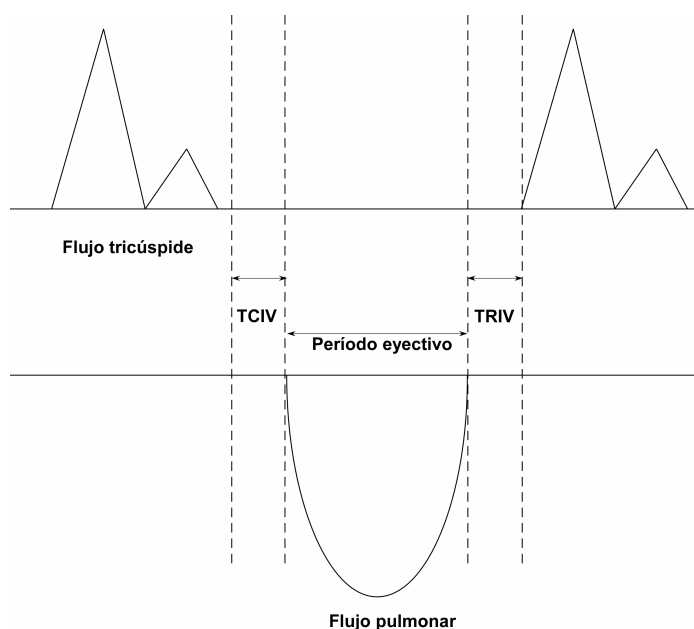


Figura 1-17. Se muestra de manera esquemática cómo se calcula el índice Tei una vez obtenidos los tiempos de relajación y contracción isovolumétrica y el período eyectivo del VD.

El índice de Tei se ha usado en algunos estudios clínicos para la evaluación del rendimiento miocárdico global del VD, especialmente en los pacientes con HTP,¹³²⁻¹³⁴ incluso, se ha correlacionado con algunas variables hemodinámicas de la circulación pulmonar.¹³⁵

En resumen, existen pocas herramientas diagnósticas disponibles en el momento actual para la caracterización de la función diastólica del VD. Esto es debido a la escasa importancia tradicionalmente concedida a la afectación funcional del VD dentro del sistema cardiovascular. Sin embargo, tal y como se refleja en la Sección 1.1, el VD juega un papel pronóstico decisivo en un gran número de cardiopatías, por lo que es necesario ahondar en nuevos índices reproducibles y sencillos que nos permitan una caracterización de las propiedades diastólicas del VD. En este sentido, el trabajo desarrollado en esta Tesis Doctoral pretende caracterizar la fuerza de llenado del VD a través de un método basado en le ecocardiografía-Doppler, que permite calcular la DPLVD a partir del post-procesado digital de imágenes DCMM del flujo de entrada del VD. La fuerza impulsora del llenado del VD, responsable de que la sangre se desplace desde la AD hacia el VD, es la diferencia de presión que se genera a lo largo del tracto de entrada del VD y la velocidad del flujo generalmente depende de dicha diferencia.¹³⁶ Por analogía con el VI, cabría suponer que los principales determinantes de la DPLVD dependan de la PAD, la relajación del VD y la resistencia al flujo que ofrece el aparato valvular tricúspide. En ausencia de una estenosis tricúspide, la DPLVD depende esencialmente de los 2 primeros.¹³⁶ En este sentido, una de las hipótesis de esta tesis es que la medida de la DPLVD mediante un abordaje no invasivo, sencillo y rápido permitirá aproximarse a una de las propiedades diastólicas del VD como es su relajación ventricular.

1.3. UTILIZACIÓN DE LAS TÉCNICAS DE CATETERISMO CARDIACO PARA LA MEDIDA DE LAS PRESIONES INTRACARDIACAS.

Para asegurar que el método que se propone en esta tesis es capaz de medir la DPLVD de manera no invasiva, en primer lugar será necesario validar los resultados obtenidos mediante ecocardiografía-Doppler con los procedentes de las medidas invasivas utilizando micromanómetros, que se considera el “patrón oro” para la medida de las presiones intracardiacas. A continuación, se realiza una revisión conceptual, histórica e instrumental relativa a la medida de las diferencias de presión a nivel intracardiaco.

1.3.1. CONCEPTOS DE PRESIÓN, DIFERENCIA DE PRESIÓN Y GRADIENTE DE PRESIÓN.

Ya que a lo largo de este trabajo se van a emplear frecuentemente los conceptos de presión, de gradiente y diferencia de presión, conviene aclarar los conceptos teóricos que definen.

Presión. La presión se define como fuerza por unidad de área. En el Sistema Internacional de Unidades de medida se utiliza el Pascal (Pa) como la unidad estándar para la medición de la presión. El Pa se define como la presión, que actuando uniformemente sobre una superficie de 1 m^2 , ejerce una fuerza vertical de 1 Newton. Sin embargo, en la fisiología cardiovascular se utilizan otras medidas, que no pertenecen al Sistema Internacional, como el centímetro de agua y el milímetro de mercurio. Un milímetro de mercurio (mm Hg) (unidad en la que se expresan los resultados de este trabajo), se define como la presión ejercida por una columna de líquido de 1 mm de altura con una densidad de $13,5951 \text{ gm/cm}^3$ bajo una condición estándar de aceleración debido a la gravedad. En la práctica esta definición se aplica sobre una columna de mercurio de 1 mm de altura a 0°C y a la presión atmosférica. La equivalencia entre mm Hg y Pa es $1 \text{ mm Hg}=133,32 \text{ Pa}$, o más fácil de recordar, $75 \text{ mm Hg}=10 \text{ kPa}$.

No obstante, en la fisiología cardiovascular la presión no se mide en términos absolutos, sino relativos. De este modo se suele expresar en relación a la presión

atmosférica, que sería la presión ejercida por la atmósfera, la cual varía en función de la altitud y de las condiciones climatológicas. Así, los valores negativos expresan valores subatmosféricos.¹³⁷ Habitualmente, la referencia atmosférica se obtiene en un punto situado en la parte central del tórax estando el individuo en decúbito supino, aunque las referencias elegidas pueden variar.

Gradiente de Presión.¹³⁸ En sentido estricto, se refiere a la diferencia de presión por unidad de distancia. El gradiente de presión puede ser diferente en distintas direcciones y se relaciona con la fuerza de aceleración en un fluido. Si la presión se mide en mmHg y la distancia en cm, el gradiente de presión se expresa como mmHg/cm.

Diferencia de Presión.¹³⁸ Si se dispone de medidas de presión en dos localizaciones concretas (P_1 y P_2), ya sean absolutas o relativas, se puede calcular la diferencia de presión restando la magnitud de dichas presiones en esos puntos discretos ($P_1 - P_2$).

De manera inapropiada ambos términos (gradiente y diferencia de presión) se utilizan de manera intercambiable, sobre todo en el ámbito de la fisiología cardiaca. Sin embargo, en este trabajo se utilizarán de acuerdo al significado físico expuesto.

1.3.2. LA TÉCNICA DEL CATETERISMO PARA LA MEDIDA DE PRESIONES INTRACARDIACAS.

Desde hace varios siglos se han creado diferentes métodos y sistemas de registro para la medición de la presión que se generaba en el sistema cardiovascular. El primero que fue capaz de medir directamente la presión arterial en un animal fue Stephen Hales

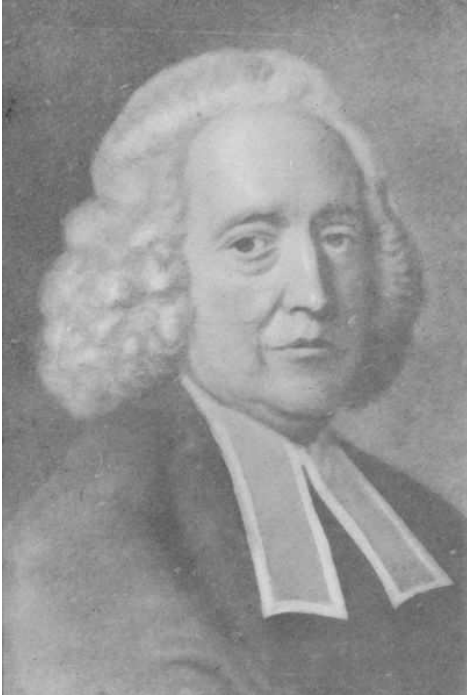


Figura 1-18. Stephen Hales (1677-1761) fue el primer científico que midió directamente la presión arterial en un animal.

(1677-1761).¹³⁹ Para conseguirlo, introdujo una cánula en la arteria carótida de un caballo vivo tumbado en el suelo. A dicha cánula conectó un fino tubo de cristal de 9 pies de longitud, tal y como se describe en su experimento¹³⁹ e, inicialmente, ligó la arteria carótida. De este modo, cuando soltó la ligadura de la arteria comprobó que la sangre ascendía por el tubo de cristal hasta una altura de 8 pies y 3 pulgadas perpendicular al nivel del suelo y por encima del nivel del VI. Además, observó que el pico de la presión arterial ocurría coincidiendo con la contracción cardíaca reflejando de manera directa el gasto cardíaco, mientras que la presión arterial mínima observada, coincidía con el momento en el que el corazón se encontraba relajado representando la resistencia al flujo. De esta manera, Hales además de ser el primero que midió la presión arterial de

modo invasivo, introdujo los conceptos de gasto cardíaco y de resistencia al flujo.

A pesar de ello, tuvo que transcurrir un siglo para que se produjeran nuevos avances en este campo. En 1828, Poiseuille midió de modo directo la presión sanguínea arterial mediante un esfigmomanómetro de mercurio que se conectaba a una cánula que se introducía directamente en el interior de la arteria.¹⁴⁰ Sin embargo, fue a Faivre al que se le reconoció el hecho de haber medido de manera directa la presión intrarterial en un hombre.¹⁴¹ Realizaba este tipo mediciones con el esfigmomanómetro de mercurio de Poiseuille en pacientes que iban a ser sometidos a la amputación de una extremidad.

Claude Bernard es considerado como el primero que desarrolló una técnica de cateterismo cardiaco en animales vivos accediendo desde vías periféricas. Realizó múltiples procedimientos de cateterismos cardiacos arteriales y venosos en animales. A partir de su labor, el cateterismo se convirtió en el método de referencia para el estudio de la fisiología cardiovascular.¹⁴² Adolph Fick también contribuyó al avance de la fisiología cardiovascular, a través de su breve y famosa descripción para el cálculo del flujo sanguíneo en 1870.¹⁴³ Con la posibilidad del cálculo de presiones y flujos intracardiacos mediante el cateterismo cardiaco se realizaron multitud estudios en el sistema cardiovascular de numerosos animales.

Aunque es difícil determinar cuándo se empezaron a desarrollar las técnicas de cateterismo cardiaco en humanos, los primeros trabajos más sólidos datan de 1912 a cargo de F. Bleichroeder, E.Unger y W.Loeb, que fueron los primeros que insertaron catéteres en el interior de los vasos sanguíneos sin visualización radiológica. Demostraron que se podían introducir catéteres desde el antebrazo a la axila o desde el muslo a la vena cava sin ningún problema.¹⁴⁴ El advenimiento de la quimioterapia favoreció el interés por el cateterismo por la posibilidad de la inyección de drogas en la circulación central. Uno de estos ejemplos fue realizado por Werner Forssmann en 1929, teniendo como objetivo la inyección de drogas a nivel intracardiaco. Se autodisecó una de las venas de su propio antebrazo e introdujo un catéter urológico hasta su propia AD con control fluoroscópico y un espejo.¹⁴⁵ Entre sus trabajos se encuentra la primera documentación de la realización de un cateterismo cardiaco derecho mediante el empleo de técnicas radiológicas en humanos y comenzó con la inyección de material de contraste en la AD para la visualización de la parte derecha del corazón. En 1930, Jiménez Diaz y Sánchez-Cuenca insertaron un catéter uretral a través de una cánula en la vena del antebrazo de un paciente moribundo y confirmaron radiológicamente su posición en la AD.¹⁴⁶ En el mismo año publicaron otro trabajo sobre la medición del contenido de oxígeno en las venas periféricas y la AD y la diferencia arteriovenosa.¹⁴⁷ Sin embargo, durante la siguiente década estos procedimientos de cateterismo cardiaco fueron muy poco utilizados debido, fundamentalmente, a la falta de comprensión de la información diagnóstica obtenida a partir de los mismos y al miedo de las posibles reacciones adversas del material de contraste y las “inyecciones a ciegas”.

A principios de la década de los 40, Andre Cournand, Hilmes Ranges y Dickinson Richards empezaron a trabajar de manera sistemática en la función cardiaca tanto en

individuos normales como en pacientes, utilizando el cateterismo cardiaco derecho. Popularizaron este método diagnóstico demostrando que era seguro y muy útil y de este modo se comenzó a aplicar de modo rutinario en el ámbito del diagnóstico cardiovascular.¹⁴⁸ En 1947, Zimmerman desarrolló una técnica intravascular para realizar cateterismos de la parte izquierda del corazón. Zimmerman y sus colaboradores se acreditaron como los primeros en realizar un cateterismo cardiaco combinado, izquierdo y derecho en el mismo procedimiento.¹⁴⁹ En 1953, Seldinger describió el abordaje percutáneo para la inserción de catéteres y la realización de un cateterismo cardiaco izquierdo o derecho,¹⁵⁰ técnica que, aunque mejorada en su fundamento, es la que se utiliza en la actualidad. En 1959 se introdujo el abordaje transeptal por John Ross y Constantin Cope, de manera independiente.^{151, 152} En los años 50, el cateterismo diagnóstico se había establecido ya como el mejor método para el confirmar los hallazgos clínicos antes de la cirugía cardiaca en los pacientes con enfermedades valvulares o cardiopatías congénitas.

Durante la segunda mitad del siglo XX se realizaron importantes avances tecnológicos en el desarrollo de transductores de presión para uso clínico y experimental.¹⁴² En 1947, Lambert y Wood utilizaron el primer transductor de presión relleno de fluido de resistencia variable. A partir de entonces, se desarrollaron de forma industrial numerosos sistemas de amplificación y registro adecuados para realizar medidas fisiológicas de la presión, permitiendo la generalización de estos sistemas de medida. Las características dinámicas de los transductores de resistencia variable rellenos de fluido fueron sensiblemente mejoradas. Pese a todo, aún en nuestros días estos transductores de presión presentan importantes limitaciones técnicas.

Lo que sin duda constituyó un importante avance tecnológico fue el desarrollo durante los años 70 de catéteres provistos de micromanómetros. Millar aplicó por primera vez los transductores de presión de estado sólido a la medición de las presiones en el sistema cardiovascular.¹⁵³ Esta nueva tecnología permitió realizar una medida exacta de fenómenos hemodinámicos hasta entonces desconocidos o controvertidos. Se pudieron estudiar procesos como el de la relajación ventricular con gran detalle o demostrar la presencia de diferencias regionales de presión en el interior de las cámaras cardiacas.^{154, 155}

1.3.3. TRANSDUCTORES DE PRESIÓN.

A continuación se describe brevemente la tecnología disponible en el momento actual para la medición de la presión a nivel intracardiaco. Inicialmente se expone el funcionamiento de los transductores de presión de resistencia variable rellenos de fluido y sus principales limitaciones técnicas y, posteriormente, de los micromanómetros.

Transductores de presión rellenos de fluido.

Todos los sistemas que se utilizan en la actualidad para medir de forma directa la presión que se genera en el sistema cardiovascular tienen en común la necesidad de convertir la presión en una señal eléctrica que pueda registrarse y procesarse. Los dispositivos más comúnmente usados para este propósito son los transductores de presión de resistencia variable, cuyo funcionamiento depende de un fenómeno muy sencillo: cuando un cable es estirado su resistencia eléctrica aumenta. Si el estímulo aplicado permanece por debajo del límite elástico del cable, existe un amplio rango en el cual el incremento en la resistencia eléctrica es proporcional al incremento en la longitud.¹⁵⁶ Habitualmente estos transductores de presión consisten habitualmente en un diafragma de metal conectado a unos cables eléctricos que actúan como puente, de manera que el incremento de la presión en el diafragma estira los cables y, por tanto, modifica la resistencia del puente eléctrico. Este cambio en la resistencia eléctrica es amplificado, filtrado y registrado como un cambio de voltaje con respecto al tiempo.¹⁵⁷

La onda de presión se debe transmitir desde su origen en el interior del organismo hasta el transductor de presión. La luz del catéter, que se encuentra en contacto directo con la fuente de generación de presión, se conecta a través de un sistema relleno de fluido con el diafragma del transductor de presión. De este modo, la onda de presión alcanza el diafragma y provoca su movimiento (Figura 1-19).

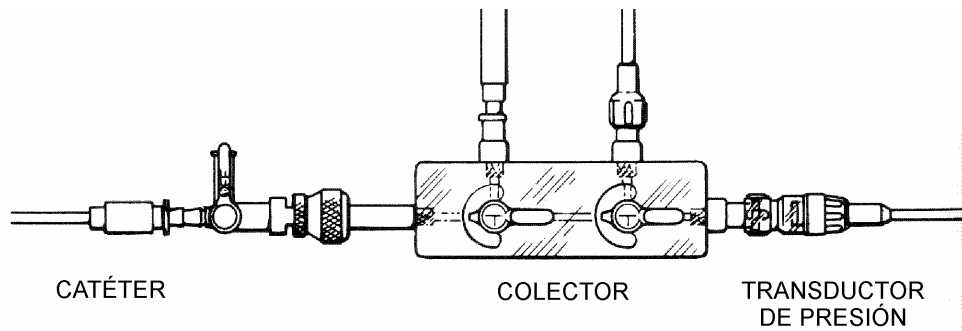


Figura 1-19. Esquema de un sistema de registro de presiones utilizado habitualmente en la práctica clínica. El catéter se conecta con una llave al sistema colector, el cual en su otro extremo se conecta a un pequeño transductor de presión relleno de fluido. El sistema colector tiene dos puertos laterales conectados, respectivamente, a un nivel cero de referencia y a una solución presurizada. Modificado de ¹⁵⁶.

Fuentes de error y artefactos.

Aunque los catéteres rellenos de fluido fueron los primeros que se utilizaron y los que se siguen utilizando en los trabajos de investigación de fisiología cardiovascular y en la práctica clínica, sin embargo existen una serie de fuentes de error y artefactos asociados a este sistema de medida. La principal limitación técnica es la distorsión de la onda de presión que produce en un sistema manométrico relleno de fluido, a consecuencia de la inadecuada respuesta en frecuencia inherente al transductor.¹⁵⁶ Otros errores y artefactos son:¹⁵⁶ a) *Deterioro de la respuesta en frecuencia asociado a existencia de aire o contraste en el sistema.* Este efecto se aprecia más claramente en las oscilaciones rápidas que tienen lugar durante el ascenso y el descenso rápido de la onda de presión. b) *Artefactos de movimiento.* El movimiento del catéter dentro del corazón y los grandes vasos acelera el fluido que se encuentra en el interior del sistema, produciendo artefactos que se representan como ondas de hasta 10 mmHg. c) *Artefactos relacionados con el flujo.* Cuando la sangre choca bruscamente con un catéter relleno de fluido, parte de su energía cinética se puede transmitir al fluido, registrándose una onda de presión. Generalmente es más adecuada la disposición lateral de los orificios destinados a transmitir la presión. d) *Artefactos por impacto o secuestro del catéter.* Este tipo se producen cuando el catéter se golpea contra una estructura cardíaca y, a consecuencia del impacto, registra una onda de presión, o bien, cuando el extremo del catéter queda situado en íntimo contacto con la pared ventricular y transmite su movimiento. e) *Errores en la calibración y en el ajuste del*

valor cero de referencia. En los sistemas rellenos de fluido el ajuste del valor cero de referencia depende de la posición relativa del paciente con respecto a la cápsula en la cual se sitúa el transductor de presión. Por tanto, cualquier modificación de la posición tanto del paciente como de la cápsula producirá cambios importantes en la magnitud de las presiones registradas.

Micromanómetros

Los micromanómetros son transductores de presión de estado sólido miniaturizados, cuyo elemento sensor está fabricado con un material semiconductor. Este elemento sensor se puede colocar en el extremo de una gran variedad de catéteres y, por tanto, están en contacto directo con la fuente de generación de presión. De este modo, se evitan los artefactos derivados de la transmisión de la onda de presión a través de un sistema relleno de fluido, que se han expuesto previamente. Habitualmente, los micromanómetros se montan en la cara lateral del catéter, para evitar los artefactos relacionados con el flujo.^{153,}

158

Los micromanómetros se utilizan en la clínica y, fundamentalmente, en la investigación cardiovascular en todo el mundo. Actualmente, esta tecnología se ha aplicado a las guías de presión utilizadas en la práctica clínica para medir la presión intracoronaria y calcular parámetros fisiológicos, como la reserva de flujo coronario.¹⁵⁹

En la mayoría de los estudios realizados para validar el diagnóstico de la estenosis tricúspide mediante ecocardiografía-Doppler se utilizaron catéteres rellenos de fluido,¹⁶⁰⁻¹⁶² lo cual, teniendo en cuenta que se trataban de válvulas estenóticas, puede resultar válido. Sin embargo, para realizar la validación experimental de la DPLVD, teniendo en cuenta la magnitud de las presiones generadas en las cavidades derechas, es imprescindible utilizar micromanómetros dada su mayor exactitud y fiabilidad en el registro de la onda de presión.^{29, 163, 164}

1.4. APLICACIÓN DE LA ECOCARDIOGRAFIA EN EL DIAGNÓSTICO CARDIOVASCULAR.

Este trabajo demuestra la posibilidad de medir la DPLVD basándonos en un método no invasivo desarrollado desde la ecocardiografía-Doppler, continuando una línea de investigación que se inició con la medida de otras diferencias de presión generadas en el interior del VI en diferentes fases del ciclo cardiaco.^{36, 165, 166} A lo largo de esta Sección, se hace una breve revisión histórica acerca del inicio de la ecocardiografía y, en concreto, de la ecocardiografía-Doppler, así como de la aplicabilidad de ésta última para el cálculo de los gradientes de presión intracardiacos. Por último, se expone de manera sucinta los resultados obtenidos como resultado de la aplicación de este método en el VI.

1.4.1. COMIENZO, DESARROLLO Y SITUACIÓN ACTUAL DE LA ECOCARDIOGRAFIA.

Antes de la aplicación como herramienta diagnóstica médica, los ultrasonidos se desarrollaron y emplearon durante la Segunda Guerra mundial para detectar submarinos alemanes.¹⁶⁷ Otra de los usos iniciales de los ultrasonidos fuera del ámbito de la medicina, fue el análisis de los materiales de construcción por Skolov en 1937 y Firestone en 1942. Estos patentaron, posteriormente, dos dispositivos similares denominados reflectoscopios, que permitían detectar defectos en los materiales de metal de barcos y carros de combate. Estas primeras aplicaciones de los ultrasonidos sirvieron para que en los años 50, el Dr Inge Edler y el físico Dr Helmuth Hertz utilizaran por primera vez los ultrasonidos en el ámbito del diagnóstico cardiovascular.¹⁶⁸ En 1953, Hertz aplicó en su propia región precordial un reflectoscopio que estaba siendo usado en un astillero naval, y pudo observar una señal de eco pulsátil.¹⁶⁹ A la luz de estos resultados, la empresa alemana Siemens, que por entonces, fabricaba reflectoscopios para uso industrial y naval, les prestó a Hertz y Edler un prototipo que comenzaron a utilizar para el diagnóstico cardiovascular en el Hospital Universitario de Lund (Suiza). Dicho dispositivo constaba de un transductor (emisor y receptor combinados) que emitía pulsos muy cortos de ultrasonidos, que a su vez eran reflejados por los tejidos, y que tras ser recibidos se registraban en la pantalla de un osciloscopio. Este procedimiento se repetía 200 veces por segundo. Esta modalidad de imagen ecocardiográfica se denominó modo-A (A de amplitud). El único inconveniente es

que el análisis visual de la señal dificultaba la medición de los parámetros en función del tiempo. Por este motivo, Hertz diseñó un sistema de registro en película fotográfica que posteriormente se denominaría modo M (M de movimiento).¹⁶⁸

Los primeros trabajos de Edler y Hertz se publicaron en 1954 y describían por primera vez mediante el empleo del reflectoscopio el movimiento continuo de las paredes cardiacas.¹⁷⁰ Dos años más tarde, estos mismos autores aplicaron este método para estudiar la enfermedad valvular mitral.¹⁶⁸ Inicialmente, pensaron que lo que registraban eran los ecos de la pared anterior de la AI y que estos eran lo suficientemente diferentes como para poder establecer el diagnóstico de la estenosis mitral. Estudios posteriores permitieron determinar que en realidad los ecos procedían del velo anterior de la válvula mitral.¹⁶⁷

Poco a poco esta nueva técnica fue atrayendo el interés de numerosos investigadores en Europa. Uno de los más prolijos fue el laboratorio de Effert y su grupo en Alemania, que realizaron los estudios más extensos y publicaron varios trabajos. Pusieron de manifiesto el valor diagnóstico de la “cardiografía ultrasónica”, predominantemente en la valvulopatía mitral.¹⁷¹

Otra de las principales aplicaciones de la Ecocardiografía fue estudiar la evolución de la enfermedad mitral.

Sin embargo, fueron los trabajos de Feigenbaum en Estados Unidos los que permitieron expandir las aplicaciones de esta técnica. Este autor fue el primero en su aplicación al estudio del VI, describiendo la valoración del espesor del miocardio,¹⁷² las dimensiones del VI¹⁷² y del volumen latido,¹⁷³ además de realizar importantes contribuciones en la caracterización de la patología valvular mitral.¹⁷⁴ Feigenbaum atrajo y formó en su laboratorio a un gran número de jóvenes cardiólogos, muchos de los cuales, posteriormente, abrieron sus propios centros de investigación y de formación y continuaron con la expansión de esta nueva y prometedora herramienta diagnóstica.

Pese a todo hasta los años 70 el interés de la Ecocardiografía era más bien escaso entre los cardiólogos clínicos, fundamentalmente porque los registros en modo-M resultaban difíciles de interpretar. Sin embargo, hoy día la ecocardiografía en modo-M sigue siendo útil, especialmente cuando es necesario disponer de una gran resolución temporal.

Pero el hecho que verdaderamente revolucionó el mundo de esta técnica incipiente fue el desarrollo de la ecocardiografía bidimensional y su aplicación a la práctica clínica.¹⁷⁵ A principios de los años 60 Ebina y cols comenzaron sus investigaciones en ecocardiografía bidimensional y desarrollaron un sistema denominado cardiotomografía. El escáner bidimensional que ganaría popularidad fue diseñado en Holanda por Nicolas Bom en 1971. Este sistema consistía en trece elementos colocados en fila que funcionaban de forma secuencial muy rápidamente. Cada uno de los elementos transmitía un pulso corto de ultrasonidos y recibía los ecos reflejados por los tejidos.

Otro de los hitos decisivos en el desarrollo de la ecocardiografía fue la introducción de la técnica Doppler.¹⁶⁸ Se fundamenta en el fenómeno Doppler, que fue descrito por Christian Doppler en el año 1842, quien aplicó su teoría al campo de la astronomía y en su artículo “*Über das farbige Licht der Doppelsterne und uinige andere Gestirne des Himmels*” (“De la luz coloreada de las estrellas dobles y otros cuerpos celestes”) postuló que el movimiento relativo entre el observado y una estrella modifica el color de la luz reflejada por la misma. Esta teoría fue muy debatida en la época y su contemporáneo Bays Ballot diseñó un experimento en 1845 para rebatirla. Debido a la elevada velocidad de propagación de la luz, decidió realizar su experimento con ondas de sonido producidas por una fuente que se moviera rápidamente. Para ello, utilizó una locomotora y dos músicos, de modo que uno de ellos se subía a la locomotora y el otro se quedaba en tierra. Al poner la locomotora en movimiento constató que el tono de la trompeta que se tocaba en la locomotora era medio tono más alto que el tono del trompetista que estaba en la estación cuando el tren se acercaba y medio tono más bajo cuando el tren se alejaba. A pesar de la evidencia del efecto Doppler con las ondas de sonido, Ballot publicó este experimento con serias objeciones a la teoría de Doppler.¹⁶⁸

En esencia, el efecto Doppler hace referencia al aumento en la frecuencia del sonido a medida que la fuente emisora se acerca al observador y la disminución de la frecuencia sonora cuando se aleja del observador. En el sistema cardiovascular uno de los objetos móviles es el glóbulo rojo. Cuando el haz de ultrasonidos con una frecuencia determinada (f_0) se transmite al corazón y a los grandes vasos, se refleja en los glóbulos rojos, de manera que la frecuencia reflejada de los ultrasonidos (f_r) aumenta cuando los glóbulos rojos se acercan a la fuente del haz de ultrasonidos. En el caso de que se alejen, la frecuencia reflejada de los ultrasonidos disminuye. La diferencia entre la frecuencia entre

el sonido transmitido y el reflejado se denomina cambio Doppler (*fr-fo*).

En los años 50, Satomura comenzó a aplicar los principios de Doppler a los ultrasonidos para el estudio del movimiento de la pared aórtica¹⁷⁵ y, con la colaboración de Nimura, utilizó por primera vez un equipo de Doppler para estudiar el corazón. A principios de los años 60, Satomura describió un método para estudiar la circulación periférica de la sangre mediante ultrasonidos Doppler.¹⁶⁸ Sin embargo, su muerte temprana frenó el desarrollo de la técnica. En 1971, Lindström y Edler demostraron en un estudio experimental que en el corazón la señal Doppler provenía no sólo del movimiento de las estructuras cardiacas, sino también del flujo de sangre.¹⁶⁸ La evolución de la técnica Doppler se realizó de forma paralela a la descripción de la ecocardiografía en modo-M y bidimensional, pero no se utilizó en la práctica clínica hasta finales de los años 70, cuando la técnica de Doppler pulsado se añadió a la ecocardiografía. Inicialmente esta técnica fue desarrollada en Seattle por el ingeniero Baker¹⁷⁶ y aplicada a la investigación cardiovascular por Rushmer.¹⁷⁷ En Francia, Peronneau¹⁷⁸ y Kalmanson¹⁷⁹ fueron los pioneros en la aplicación de la ecocardiografía Doppler al estudio de la fisiología cardiovascular.

Otro de los grandes avances fue la combinación de la ecocardiografía Doppler y la ecocardiografía 2D para dar lugar a la ecocardiografía 2D Doppler color, a principios de los años 80. Las primeras aportaciones a este campo se lideraron por un grupo japonés encabezado por Omoto y Miyatake.^{180, 181} Una de las mejores revisiones sobre las bases tecnológicas del Doppler-color puede encontrarse en el tratado de Weyman.¹³⁶ Esta nueva modalidad permite una caracterización cuantitativa y cualitativa de los flujos intracavitarios cardiacos, en los grandes vasos, tanto arteriales como venosos, así como a través de los “shunts” intra y extracardiacos.¹⁸² El Doppler color basado en los principios del Doppler pulsado, representa el flujo sanguíneo intracavitario en 3 colores (rojo, azul, verde) o sus combinaciones, lo que depende de la velocidad, de la dirección y del grado de turbulencia.¹⁰⁰ La técnica del Doppler color utiliza varios sitios de muestreo a lo largo de múltiples haces de ultrasonidos. En cada sitio de muestreo se mide el cambio Doppler, se convierte a un formato digital, se correlaciona automáticamente con una combinación de colores predeterminada y se muestra como un mapa de color superimpuesto sobre la imagen 2D. Por convenio, el flujo sanguíneo que se dirige hacia el transductor tiene un cambio Doppler positivo (la frecuencia del haz de ultrasonidos reflejado es mayor que la

frecuencia del haz de ultrasonidos transmitido) y se codifica en diferentes tonos de rojo. Por el contrario, el flujo que se aleja del transductor, tiene un cambio Doppler negativo y se codifica en diferentes tonos de azul.¹⁰⁰ Cuando la velocidad del flujo está por encima del límite de Nyquist (límite por debajo del cual la frecuencia de muestreo es insuficiente para caracterizar la frecuencia Doppler), se produce el fenómeno de “*aliasing*” y el flujo se representa con el color opuesto.^{100, 183}

Al igual que la evolución de la ecocardiografía, también se han producido importantes avances en los medios que se han utilizado para registrar y almacenar las imágenes. Se ha empleado desde la película fotográfica, en foto fija o en registro continuo, la cinta de video hasta la ecocardiografía digital en el momento actual. Precisamente, la adquisición de las imágenes en el formato DICOM ha facilitado el intercambio de información y la revisión de los estudios, además de favorecer el análisis de las imágenes mediante técnicas de post-procesado.¹⁸⁴

1.4.2. APLICABILIDAD DE LA ECOCARDIOGRAFIA DOPPLER PARA LA MEDICIÓN DE LOS GRADIENTES DE PRESIÓN TRANSVALVULARES.

Breves consideraciones teóricas sobre dinámica de fluidos.

En el sistema circulatorio la velocidad de la sangre en cada punto del espacio se modifica en función del tiempo siguiendo un patrón de flujo pulsátil. El flujo inestacionario tridimensional en una cámara cardíaca está gobernado por la ecuación de Navier-Stokes para fluidos incompresibles:^{136,185}

$$-\nabla\left(\frac{P}{\rho} + g \cdot z\right) + \left(\frac{\eta}{\rho}\right) \cdot \left[\nabla \times (\nabla \times \vec{v})\right] = \frac{\partial \vec{v}}{\partial t} + (\vec{v} \cdot \nabla) \vec{v} \quad 1-1$$

donde \vec{v} es el vector de la velocidad local de la sangre con sus tres componentes espaciales, P es la presión local, g es la constante gravitacional, z es la altura local, y ρ y η

representan la densidad de la sangre y su viscosidad dinámica, respectivamente. ∇ representa el operador de gradiente que, cuando precede a una magnitud escalar, genera un vector con los siguientes componentes

$$i \frac{\partial}{\partial x} + j \frac{\partial}{\partial y} + k \frac{\partial}{\partial z}$$

donde, a su vez, i, j y k son los vectores unidad ortogonales.

Para un fluido perfecto, es decir, en ausencia de viscosidad, y asumiendo que el flujo es unidireccional, la ecuación de Navier- Stokes se reduce a la ecuación de Euler. En la diástole ventricular, en ausencia de una severa obstrucción al flujo, la capa límite alrededor del fluido es muy delgada y está poco desarrollada, por lo que el término de resistencia viscosa es muy pequeño y el segundo término de la ecuación de Navier-Stokes proporcional a η/ρ puede despreciarse.^{185, 186} También la contribución de la presión hidrostática $-\nabla(g \cdot z)$ es muy pequeña y puede omitirse. Si se asume que el flujo se propaga durante la diástole casi exclusivamente en una dirección, desde la AD hacia el ápex del VD, la ecuación puede resolverse a lo largo de una dimensión lineal representada por la línea de flujo. La ecuación del momento de Euler define el equilibrio entre el gradiente de presión y la aceleración total del fluido y permite estimar los *gradientes* de presión reales como campos espacio-temporales de la diferencia de presión por unidad de distancia:

$$\frac{\delta P}{\delta s} = -\rho \cdot \left(\frac{\delta v}{\delta t} + v \cdot \frac{\delta v}{\delta s} \right) \quad 1-2$$

donde v representa la velocidad a lo largo de la línea de flujo, s la distancia a lo largo de esa línea, ρ es la densidad de la sangre y t el tiempo. Esta ecuación no es más que la segunda ley de Newton

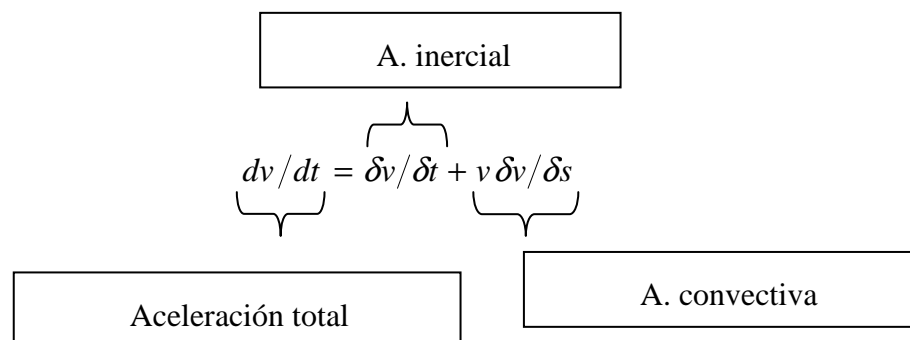
$$\vec{F} = \frac{d}{dt}(m \cdot \vec{v}) \quad 1-3$$

en la que la fuerza neta y la masa acelerada se han normalizado por unidad de volumen del fluido. La densidad (ρ) de la sangre expresa así una medida de la resistencia inercial de las partículas de sangre a ser aceleradas. El signo negativo expresa que una partícula sanguínea tiene una aceleración positiva cuando se mueve desde una región de mayor a una de menor presión, y viceversa.

En esta expresión se utiliza la aceleración total de una partícula de sangre durante el llenado (dv/dt), que es una función tanto del tiempo como del espacio:

$$\frac{dv}{dt}(t,s) = \frac{\delta v}{\delta t} + v \frac{\delta v}{\delta s} \quad 1-4$$

Para desglosar este último término, hay que tener en cuenta que la aceleración total que experimenta una partícula sanguínea es debida a 2 efectos: la aceleración local que se aplica localmente en cualquier punto del campo del flujo debido a la pulsatilidad y el efecto combinado del gradiente espacial de velocidad en la cámara y al movimiento de la partícula que le hace atravesar sucesivamente por regiones de diferente geometría. Este último efecto es lo que se denomina componente de *aceleración convectiva*. De este modo la aceleración total de una partícula sanguínea (dv/dt), que es una función tanto del tiempo como del espacio, se expresa matemáticamente como la suma de la aceleración inercial o local y la aceleración convectiva:



Así, cuando existe un gradiente espacial de velocidad, la aceleración local $\delta v/\delta t$ registrada por una sonda situada en un punto determinado, no es una medida real de la aceleración total dv/dt , que experimenta una partícula sanguínea en movimiento, que pasa cerca de la sonda, ya que no tiene en cuenta la aceleración convectiva.

Si se integra espacialmente la ecuación de Euler a lo largo de la línea de flujo, se obtiene la *ecuación de Bernoulli* para sistemas inestacionarios, enunciada por el matemático Daniel Bernoulli en el siglo XVIII:

$$P_2 - P_1 = \rho \cdot \int_1^2 \frac{dv}{dt} \cdot ds + 1/2 \cdot \rho \cdot (v_2^2 - v_1^2) \quad 1-5$$

En esta ecuación, para conocer la diferencia de presión entre 2 localizaciones concretas de la línea de flujo es necesario tener en cuenta el componente inercial de la diferencia de presión y el componente convectivo.

En presencia de un orificio estenótico, el componente convectivo de la diferencia de presión aumenta en gran medida con respecto al componente inercial, por lo que éste último se puede ignorar y, por tanto, se describe la ecuación de Bernoulli como

$$P_1 + 1/2 \rho v_1^2 = P_2 + 1/2 \rho v_2^2, \text{ es decir,}$$

$$P_1 - P_2 = 1/2 \rho (v_2^2 - v_1^2) \quad 1-6$$

Si se tiene en cuenta que en presencia de una estenosis, en la práctica clínica, el término V_1 habitualmente es mucho menor que V_2 , y además se puede resolver ρ con la corrección apropiada de las unidades de medida en torno a 4 (asumiendo la densidad de la sangre como $1,07 \text{ g/cm}^3$ y midiendo la presión en mm Hg y la velocidad en m/s), se puede obtener la *ecuación simplificada de Bernoulli*:

$$P_2 - P_1 = 4v^2$$

1-7

Cálculo de gradientes de presión mediante ecocardiografía-Doppler.

Teniendo en cuenta la discusión del apartado anterior sobre las bases teóricas de la generación de presiones en la dinámica de fluidos, una de las aplicaciones más importantes de la técnica Doppler en el campo de la Ecocardiografía es la cuantificación de las diferencias de presión a través de estenosis valvulares utilizando *la ecuación simplificada de Bernoulli*. Su aplicabilidad reside fundamentalmente en la estimación de la severidad de las estenosis valvulares o de algunas presiones intracardiacas como, por ejemplo, la presión sistólica del VD (que es equiparable a la presión sistólica de la arteria pulmonar, en ausencia de obstrucción del tracto de salida de VD) basada en la velocidad del jet de regurgitación tricúspide. Este método se ha empleado y validado en un gran número de patologías, como son la estenosis mitral,¹⁸⁷ la estenosis aórtica,¹⁸⁸ la miocardiopatía hipertrófica obstructiva,¹⁸⁹ la HTP,¹⁹⁰ los cortocircuitos intracardiacos¹⁹¹ y la evaluación de las prótesis valvulares.

Sin embargo, existen algunas limitaciones con respecto a la ecuación simplificada de Bernoulli que impiden su aplicación en algunas situaciones clínicas, como son:¹⁹²

-*Fuerzas viscosas elevadas*: en la ecuación completa de Bernoulli para sistemas inestacionarios existe un término que tiene en cuenta la pérdida por fricción viscosa. Sin embargo, en la fisiología cardiovascular este término habitualmente es despreciable, por lo que en la ecuación simplificada de Bernoulli no se tiene en cuenta. Pueden existir algunas situaciones, como los orificios muy estenóticos y obstrucciones tuneliformes en las que es preciso tener en cuenta las pérdidas por fricción viscosa y en las que el empleo de la ecuación simplificada de Bernoulli, puede dar lugar a importantes infraestimaciones del gradiente. En este caso, habría que emplear la ley de Poiseuille para conocer el verdadero valor del gradiente teniendo en cuenta las fuerzas viscosas.

-*Elevada velocidad proximal a la estenosis*: en la ecuación 1-5 se puede ignorar v_1

porque su magnitud es habitualmente muy pequeña con respecto a v_2 . Sin embargo, existen algunas situaciones en las que no es despreciable, como en el caso de válvulas protésicas o en pacientes con doble lesión aórtica, en el que el flujo a través de la válvula aórtica es muy elevado.

-Estenosis en serie: Si existen varias estenosis en serie asociadas, como puede ser un ejemplo de estenosis valvular y supravalvular en el mismo paciente o cuando las estenosis son tuneliformes y de gran longitud como en una coartación aórtica, el supuesto de la ecuación simplificada de Bernoulli, de nuevo no es aplicable. En esta situación, los gradientes de presión no se consideran aditivos.

Además de las limitaciones anteriores, la ecuación simplificada de Bernoulli sólo se puede emplear en el caso de orificios estenóticos o restrictivos, en los que el componente convectivo de la diferencia de presión es muy superior al componente inercial. Fuera de este supuesto, es decir, para el cálculo de diferencias de presión a través de válvulas normales o en el interior de las cavidades cardiacas, la ecuación simplificada de Bernoulli es inaplicable.

1.4.3. DESARROLLO DE UN NUEVO MÉTODO BASADO EN DOPPLER-COLOR MODO-M.

La posibilidad de medir diferencias de presión intracardiacas a partir de imágenes de ecocardiografía DCMM fue establecida, por primera vez, por Greenberg y cols.¹⁹³ Dada la inaplicabilidad de la ecuación simplificada de Bernoulli para el cálculo de la diferencia de presión a través de un orificio sin restricción al flujo, propusieron realizar este cálculo mediante la resolución completa de la ecuación de Bernoulli para sistemas inestacionarios. En un modelo experimental a tórax abierto (n=6 perros adultos), obtuvieron imágenes DCMM del flujo transmitral, a partir de las cuales extrajeron la distribución temporal y espacial de la velocidad. En este estudio experimental se demostró una buena correlación entre la diferencia de presión transmitral obtenida mediante ecocardiografía Doppler y la registrada de forma simultánea con micromanómetros situados en las mismas localizaciones anatómicas.¹⁹⁴ Posteriormente, el mismo grupo de investigadores validó esta

metodología en 8 pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria.⁸¹ Este estudio mostró también un excelente acuerdo entre la diferencia de presión transmitral calculada mediante post-procesado de imágenes de ecocardiografía DCMM comparándola con la medida obtenida a partir de transductores de presión de alta fidelidad. Además, en ambos estudios al analizar de forma aislada el componente convectivo de la diferencia de presión transmitral, se observó que su magnitud y secuencia temporal eran muy distintas a las de las diferencias de presión registradas mediante los micromanómetros. Este resultado puso de manifiesto el papel central de la inercia en el desarrollo del gradiente de presión transmitral fisiológico y confirmó la inaplicabilidad de la ecuación de Bernoulli simplificada para estimar las diferencias de presión en ausencia de orificios no restrictivos. Un ejemplo de ello se representa en la Figura 1-20, en el que se refleja que estimando la diferencia de presión mediante la ecuación de Bernoulli simplificada, se infraestima significativamente con respecto a la diferencia de presión real que se mide con los micromanómetros.

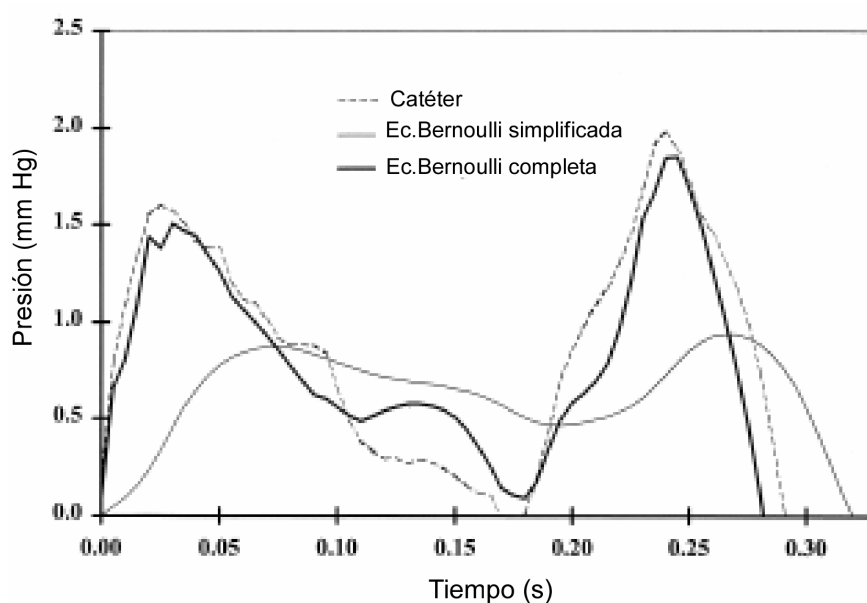


Figura 1-20. Ejemplo de la diferencia de presión transmitral de un ciclo cardíaco. La línea discontinua muestra la diferencia de presión obtenida de modo invasivo. La diferencia de presión obtenida utilizando la ecuación de Bernoulli modificada se representa con la línea continua delgada, con una importante infraestimación y retraso en relación a los datos obtenidos a partir de los micromanómetros. Los datos a partir de la ecuación de Bernoulli completa, representados por la línea gruesa continua, se ajustan a la información obtenida de modo invasivo. Modificado de ⁸¹.

Este mismo grupo de investigadores ha planteado la posibilidad de medir las diferencias de presión diastólicas en el interior del VI mediante la resolución de la ecuación de Euler:¹⁹⁵

$$\frac{\delta P}{\delta s} = -\rho \cdot \left(\frac{\delta v}{\delta t} + v \cdot \frac{\delta v}{\delta s} \right)$$

La validación inicial de este método se realizó en un modelo de experimentación animal (n=6 perros) utilizando transductores de presión de alta fidelidad. Posteriormente, se ha validado en un grupo de pacientes (n=10) con miocardiopatía hipertrófica obstructiva sometidos a miectomía septal y se ha demostrado su potencial aplicabilidad clínica en la valoración de la función diastólica.¹⁹⁶

Utilizando las mismas bases teóricas, otro grupo de investigadores ha desarrollado una aplicación informática que permite procesar imágenes de ecocardiografía Doppler y obtener gradientes de presión intraventriculares.¹⁹⁷ En este caso, el método se ha empleado para medir diferencias de presión diastólicas. Sin embargo, aunque sus autores propugnan la posibilidad de obtener curvas de presión absoluta en la AI o VI, sólo se pueden estimar diferencias de presión. Hasta el momento no se ha publicado ningún estudio acerca de la validación experimental ni de la aplicación clínica de este método, ni se ha incorporado a los escáneres de ultrasonidos como propugnaban sus autores.

De forma casi simultánea a la publicación del método de Greenberg y cols para obtener diferencias de presión intraventriculares diastólicas, nuestro grupo propuso un método general para calcular gradientes de presión en el interior del VI y a través de las válvulas cardiacas en ausencia de restricción al flujo.³⁵ Este método se basa en el post-procesado digital de imágenes de ecocardiografía DCMM y permite calcular diferencias de presión entre cualquier par de localizaciones intracardiacas con el único requisito de que el flujo pueda alinearse con el cursor del modo-M de forma coaxial. En comparación con los métodos previamente expuestos para medir las diferencias de presión intraventriculares diastólicas, el nuestro representa un abordaje más robusto del problema y menos sensible al ruido presente en la imagen. Se ha aplicado tanto para el estudio de la fisiología de la eyección, como se explica brevemente en la Sección 1.4.4, así como para la obtención de la DPLVD, objeto del desarrollo de la presente tesis doctoral. En la Sección de Métodos se

desarrollan detalladamente las bases de este método.

1.4.4. MEDIDA NO INVASIVA DE DIFERENCIAS DE PRESIÓN

La descripción del método desarrollado por nuestro grupo se publicó junto con una primera valoración de su validez interna y de su aplicabilidad clínica.³⁵ Para realizar dicho estudio clínico, se obtuvieron imágenes de ecocardiografía DCMM del flujo sistólico y diastólico en un grupo de 20 pacientes con enfermedades cardíacas. Se observó que las curvas de velocidad obtenidas en una determinada localización del mapa que se había reconstruido tras la decodificación y suavizado de las imágenes DCMM, eran idénticas a las obtenidas con Doppler pulsado en la misma localización anatómica. Esto confirmó la validez interna del método, en particular de los procesos de decodificación y suavizado de los mapas de velocidad DCMM. En todos los pacientes fue posible obtener imágenes que permitieron la visualización de los gradientes de presión intraventricular instantáneos desde la aurícula al ápex de VI durante la diástole y desde el ápex al tracto de salida del VI (TSVI) durante la eyección. Las diferencias de presión discretas entre el ápex y el TSVI encontradas fueron muy similares a las descritas en los estudios previos de cateterismo cardíaco, tanto en su magnitud como en su secuencia temporal.³⁵ Estos prometedores resultados se cristalizaron en una serie de estudios experimentales y clínicos, orientados en su mayor parte al flujo eyectivo y, por tanto, a la función sistólica del VI, aunque una parte de ellos también se dedicó a la función diastólica del VI.^{36, 165, 166} Aunque los resultados iniciales sugerían la exactitud del método ecocardiográfico para la obtención de los gradientes de presión intraventriculares, antes de su aplicación en humanos era preciso realizar una validación formal del método mediante comparación directa con las medidas obtenidas mediante micromanómetros.

En primer lugar, se realizó un estudio experimental¹⁶⁵ en un modelo experimental a tórax abierto. Se introdujeron varios micromanómetros en el VI, a nivel apical, mesoventricular y en el TSVI y se realizaron mediciones basales y tras infusión de esmolol, dobutamina y estimulación auricular a 120 y 150 lpm. De esta manera se obtuvieron un amplio rango de situaciones hemodinámicas y se calcularon las diferencias de presión entre ápex-mesoventricular, mesoventricular-TSVI y ápex-TSVI medidas de modo invasivo. Simultáneamente, se adquirieron imágenes DCMM del flujo eyectivo a

partir de un plano apical de 5 cámaras, que se post-procesaron digitalmente y se obtuvieron las curvas de las diferencias de presión entre las mismas localizaciones anatómicas. La correlación entre las medidas invasivas y las ecocardiográficas resultó excelente, como queda representado gráficamente en la Figura 1-21.

Una vez validado el método, se eligió un grupo de 20 voluntarios sanos y otro de 20 pacientes con miocardiopatía dilatada (MCD).¹⁶⁵ En los individuos sanos se adquirieron imágenes DCMM del flujo eyectivo en situación basal y tras esmolol, dobutamina y atropina, mientras que en los pacientes con MCD las imágenes se recogieron a nivel basal y tras la infusión de dobutamina. De nuevo, se calculó la curva de la diferencia de presión ápex-TSVI. Se comprobó que la magnitud y la secuencia temporal de los gradientes de presión intraventriculares eran menores y más retrasadas en los pacientes que en los individuos sanos.

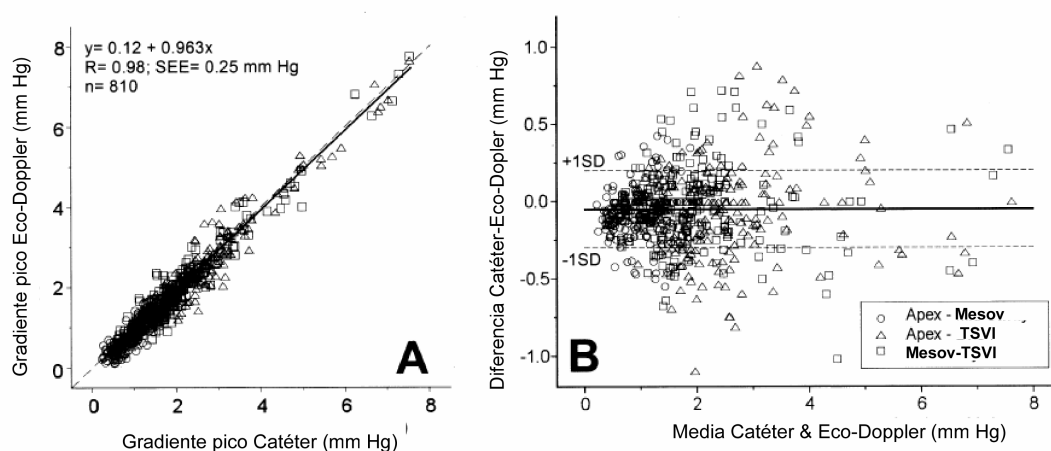


Figura 1-21. En esta figura se representan los gráficos de la correlación (panel A) y Bland-Altman del acuerdo entre las medidas invasivas y no invasivas del pico sistólico de la diferencia de presión intraventricular. El acuerdo obtenido es excelente. Modificado de ¹⁶⁵.

En un trabajo posterior en un nuevo modelo experimental porcino,¹⁶⁶ nuestro grupo demostró que la diferencia de presión intraventricular sistólica (DPIVS) entre el ápex y el TSVI, obtenida a partir de imágenes DCMM del flujo eyectivo, proporcionan un índice de contractilidad relativamente independiente de las condiciones de carga, comparándolo con

los métodos de referencia en la actualidad. Se obtuvieron simultáneamente imágenes DCMM y señales de conductancia del VI tras distintas intervenciones farmacológicas e isquemia aguda mediante la embolización con microsferas del tronco coronario izquierdo. El pico de la DPIVS se correlacionaba de manera excelente con los índices de función sistólica basados en la relación presión-volumen (ver Figura 1-22): elastancia máxima, trabajo latido reclutado por la precarga y el pico de la primera derivada de la presión corregido por el volumen telediastólico. En el mismo trabajo, se demostraba la independencia relativa de las condiciones de carga de la DPIVS en otro grupo de cerdos

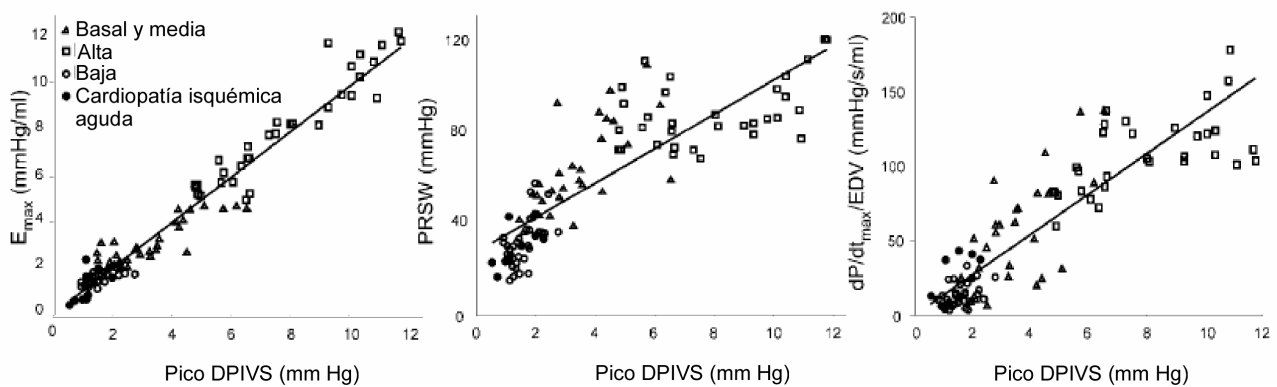


Figura 1-22. En estas 3 gráficas se muestran el análisis de la correlación de la DPIVS y 3 índices invasivos de la función sistólica derivados de la relación presión-volumen (elastancia máxima, trabajo latido reclutado por la precarga y la dp/dt_{max} corregida por el volumen telediastólico). Modificado de ¹⁶⁶.

Por último, también se demostró la utilidad de esta técnica para el estudio de la diástole y caracterizar así uno de los mecanismos de la función diastólica, la succión ventricular.³⁶ Inicialmente, se validó la diferencia de presión intraventricular diastólica (DPIVD) en 4 cerdos, comparando las imágenes DCMM del flujo transmitral con micromanómetros con un acuerdo excelente entre medidas. Posteriormente, en 20 voluntarios sanos y 20 pacientes con MCD, se adquirieron imágenes DCMM del flujo transmitral basal y tras la administración de dobutamina, y se post-procesaron para calcular la DPIVD entre el ápex y la base del VI. Se obtuvo una DPIVD positiva (hacia el ápex) que se iniciaba durante la relajación isovolumétrica y alcanzaba su valor pico poco después de la apertura de la válvula mitral. El pico de la DPIVD era significativamente menor en

los pacientes con MCD que en los individuos sanos. Por otro lado, con la infusión de dobutamina, la DPIVD aumentaba en los voluntarios sanos en una proporción significativamente mayor que en los pacientes. Con este trabajo se demostró por primera vez en humanos que los pacientes con MCD presentan una succión diastólica anormal y una disminución patológica de la capacidad para aumentarla en situaciones de estrés. Esto es debido a la desproporción ventrículo-anular, consecuencia del remodelado ventricular, que aumenta las fuerzas convectivas y dificulta el llenado ventricular, contribuyendo a la disfunción diastólica de este tipo de pacientes. También depende de la velocidad del flujo y de la geometría de la cámara.

Con estos precedentes, se planteó la posibilidad de caracterizar el llenado ventricular del VD mediante la obtención de imágenes DCMM del flujo de entrada en el VD y su post-procesado para estimar la DPLVD. La DPLVD es la fuerza impulsora responsable del llenado del VD, sobre todo en las fases iniciales. El valor de la magnitud de la DPLVD en humanos era desconocido hasta el momento actual, ya que en los estudios realizados en pacientes se obtenía el gradiente medio transtricúspide con el objeto de caracterizar la presencia y la severidad de la estenosis tricúspide. De manera análoga a lo demostrado en el VI, se hipotetizó que la DPLVD podría ayudar a caracterizar alguno de los mecanismos de la función diastólica del VD. Para ello fue necesario comprobar la validez y la reproducibilidad del método para la obtención de la DPLVD en las cavidades derechas. Una vez realizada la validación, se comprobó su aplicabilidad clínica en varias poblaciones de sujetos (entre ellos sujetos normales) con diferentes características, se estudió el efecto de diferentes intervenciones farmacológicas sobre la magnitud de la DPLVD y los principales determinantes fisiológicos de la DPLVD.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. HIPÓTESIS

Hipótesis 1. El método no invasivo basado en el postprocesado de DCMM proporciona una medida de la DPLVD con suficiente exactitud para su aplicación en la práctica clínica.

Hipótesis 2. La DPLVD se ve modificada por cambios tanto en la presión de la AD como de la relajación del VD.

Hipótesis 3. Esta técnica permite obtener por primera vez en la práctica clínica la medida de la DPLVD en sujetos normales.

Hipótesis 4. En pacientes con MCD existe cierto grado de disfunción diastólica del VD y es detectable mediante esta nueva técnica.

2.2. OBJETIVOS

La verificación de estas hipótesis exige tanto la realización de estudios de experimentación animal como de investigación clínica.

2.2.1. PROTOCOLO EXPERIMENTAL EN UN MODELO ANIMAL

Objetivo 1. Validar el método de estimación de la DPLVD mediante el post-procesado de imágenes de Ecocardiografía Doppler-color utilizando como método de referencia el cateterismo cardíaco con micromanómetros.

Objetivo 2. Analizar el cambio en la magnitud de la DPLVD tras modificaciones agudas de la precarga, postcarga y relajación del VD.

Objetivo 3. Caracterizar los principales factores fisiológicos determinantes de la magnitud de la DPLVD.

Objetivo 4. Cuantificar el gradiente diastólico medio transtricúspide mediante el post-procesado digital de imágenes DCMM.

Objetivo 5. Estimar la variabilidad latido-latido de la técnica.

2.2.2. PROTOCOLO CLÍNICO

Objetivo 6. Obtener el valor fisiológico de la DPLVD en una población de voluntarios sanos a partir del post-procesado de las imágenes DCMM del flujo de entrada del VD.

Objetivo 7. Caracterizar la sensibilidad del método para determinar el efecto de diferentes intervenciones farmacológicas sobre la magnitud de la DPLVD en la población de voluntarios sanos.

Objetivo 8. Conocer la contribución de los componentes inercial y convectivo de la DPLVD.

Objetivo 9. Analizar en el dominio del espacio de la generación de la DPLVD.

Objetivo 10. Analizar la reproducibilidad del método.

Objetivo 11. Comparar los valores de la DPLVD en una población de pacientes con DSVI con un grupo de voluntarios sanos jóvenes y otro grupo control de sujetos normales emparejados por edad y sexo.

3. MÉTODOS

En primer lugar se describen las cuatro poblaciones de estudio, el protocolo experimental y el clínico (Sección 3.1). Posteriormente se hace referencia a cada uno de los protocolos de experimentación seguidos (Secciones 3.2 y 3.3). También se explica el método utilizado para el post-procesado de las imágenes y la obtención de las curvas de la DPLVD (Sección 3.4). Por último, se comenta la reproducibilidad del método y al análisis estadístico utilizado (Sección 3.5).

3.1. POBLACIONES DE ESTUDIO.

Los objetivos evaluados en cada población se muestran en la Tabla 3-1.

Estudio Experimental	Objetivo 1	Validación de la DPLVD no invasiva	12 cerdos
	Objetivo 2	Caracterización de la DPLVD tras modificaciones de la precarga, postcarga, relajación de VD y frecuencia cardíaca	
	Objetivo 3	Factores hemodinámicos determinantes de la DPLVD	
	Objetivo 4	Cuantificación del gradiente medio transtricúspide	
	Objetivo 5	Análisis de la variabilidad latido-latido	
Estudio Clínico	Objetivo 6	Caracterización no invasiva de la DPLVD fisiológica en humanos	20 voluntarios sanos
	Objetivo 7	Caracterización de los efectos sobre la DPLVD tras intervenciones sobre la precarga, relajación de VD y la frecuencia cardíaca	
	Objetivo 8	Análisis en el dominio espacial de la generación de la DPLVD	
	Objetivo 9	Reproducibilidad del método	
	Objetivo 10	Caracterización del valor de la DPLVD basal en pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda	23 pacientes
		Caracterización del valor de la DPLVD basal en sujetos control emparejados por edad y sexo con el grupo de pacientes.	23 controles

Tabla 3-1. Objetivos de las poblaciones de estudio seleccionadas.

3.1.1. ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN.

Para la validación del método, se diseñó un modelo experimental porcino. En total, se emplearon 12 cerdos criados para la experimentación animal ("*mini-pigs*") cuyo peso medio fue de 57 ± 7 Kg. Los animales fueron proporcionados por el Instituto Madrileño de Investigación y Desarrollo Rural, Agrario y Alimentario (IMIDRA) situado en Madrid (España). Para la validación se diseñó un modelo experimental a tórax cerrado para obtener unas condiciones experimentales lo más fisiológicas posibles.

El protocolo de experimentación animal se realizó de acuerdo a las normas recogidas en la Convención Europea para la protección de Animales Vertebrados utilizados con Fines Experimentales y Científicos (1985) y el Real Decreto 1201/2005 (B.O.E de 10 de Octubre) y previa aceptación por parte del Comité de Investigación del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid).

3.1.2. VOLUNTARIOS SANOS.

Se seleccionaron 20 voluntarios sanos, aunque finalmente sólo se incluyeron en el análisis 19 de ellos (28 ± 5 años, 10 mujeres). Este grupo fue seleccionado mediante entrevista personal a adultos de ambos sexos. Los criterios de inclusión y exclusión que se siguieron para su reclutamiento, fueron los siguientes:

Criterios de Inclusión.

- Individuos que habrían cumplido los 18 años de edad en el momento de inclusión en el estudio.
- Ausencia de enfermedad cardiovascular conocida. Para ello, de forma previa a la inclusión se realizó una anamnesis, exploración física, un electrocardiograma y un ecocardiograma basal.
- Adecuada ventana ultrasónica.
- Aceptación de la participación en el estudio mediante la firma de un consentimiento informado.

Criterios de Exclusión.

- Consumo de medicamentos o de drogas de abuso.
- Alteraciones del ritmo cardíaco conocidas previamente o detectadas en el momento del estudio.
- Presión arterial sistólica superior a 140 mm Hg o inferior a 100 mm Hg.
- Presión arterial diastólica superior a 90 mm Hg.
- Mujeres embarazadas.
- Existencia de contraindicaciones genéricas para la administración de β -bloqueantes, nitroglicerina o atropina.
- Insuficiencia renal o hepática conocida.

El protocolo de estudio en los voluntarios sanos fue aprobado por el Comité Ético del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Se obtuvo consentimiento informado escrito por parte de todos los voluntarios incluidos en el estudio.

3.1.3. PACIENTES CON DISFUNCIÓN SISTÓLICA VENTRICULAR IZQUIERDA.

Se seleccionaron 23 pacientes con MCD de cualquier etiología. De los 23 pacientes inicialmente seleccionados, sólo se incluyeron en el análisis 21 de ellos, ya que las imágenes no eran adecuadas en dos de los sujetos. Estos pacientes fueron remitidos desde la consulta externa o desde la planta de hospitalización.

Los criterios de inclusión requeridos fueron:

- FEVI < 50%.
- Clase funcional I y II (NYHA)
- Ritmo sinusal
- y una adecuada ventana ultrasónica.

3.1.4. SUJETOS CONTROL EMPAREJADOS.

La población de voluntarios sanos estuvo compuesta por un grupo de individuos

con una edad media 28 ± 5 años (media \pm DE), mientras que el grupo de pacientes con DSVI tenían una edad media claramente superior (66 ± 12 años), por lo que la diferencia en la magnitud del valor de la DPLVD podría justificarse entre otros motivos, por la diferencia de edad. Por esta razón, nos planteamos añadir un grupo control de sujetos dentro del protocolo clínico, que estuviera emparejado por edad y sexo con el grupo de pacientes con DSVI. De esta manera, se eligieron 23 sujetos control, aunque finalmente sólo se analizaron los datos procedentes de 21 de ellos.

Criterios de Inclusión.

- Ausencia de cardiopatía estructural. Previa a la adquisición de las imágenes se realizó una anamnesis, exploración física, un electrocardiograma y un ecocardiograma basal para descartarlo.
- Adecuada ventana ultrasónica.
- Ritmo sinusal

Criterios de Exclusión.

- Diagnóstico de DM tipo II o de hipertensión arterial, ya que ambas situaciones pueden modificar las propiedades diastólicas del ventrículo.
- Tratamiento farmacológico activo cardiovascular en el momento de la inclusión.

En la Tabla 3-2 se resumen las poblaciones de estudio pertenecientes al protocolo clínico con los criterios de inclusión y de exclusión que definen a cada una de ellas.

	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
VOLUNTARIOS SANOS	<ol style="list-style-type: none"> 1. Individuos ≥ 18 años en el momento de la inclusión. 2. Ausencia de enfermedad cardiovascular conocida. 3. Adecuada ventana ultrasónica. 4. Aceptación mediante la firma de consentimiento informado. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Consumo de medicamento o drogas de uso habitual. 2. Alteraciones del ritmo cardiaco. 3. Presión arterial sistólica >140 mmHg ó <100 mmHg. 4. Presión arterial diastólica >90 mmHg. 5. Mujeres embarazadas. 6. Contraindicación para la administración de B-bloqueantes, nitroglicerina o atropina. 7. Insuficiencia renal o hepática conocida.
PACIENTES MCD	<ol style="list-style-type: none"> 1. FEVI $<50\%$. 2. Clase funcional I y II (NYHA). 3. Ritmo sinusal. 4. Adecuada ventana ultrasónica. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Situación cardiológica inestable.
SUJETOS CONTROL EMPAREJADOS	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ausencia de cardiopatía estructural. 2. Adecuada ventana ultrasónica. 3. Ritmo sinusal. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Diabetes Mellitus tipo II o Hipertensión arterial. 2. Tratamiento farmacológico activo cardiológico en el momento de la inclusión.

Tabla 3-2. Criterios de inclusión y de exclusión de las poblaciones de estudio del protocolo clínico.

3.2. ESTUDIO EXPERIMENTAL.

En esta Sección se describen los diferentes modelos seguidos en el protocolo experimental. A continuación, se explica la sincronización entre las señales ecocardiográficas y las invasivas para asegurar la coincidencia en el procesado del mismo latido. Por último se detallan las diferentes variables hemodinámicas que se recogieron durante la realización del protocolo.

3.2.1. PROTOCOLOS DE EXPERIMENTACIÓN ANIMAL.

Se premedicó a los animales con ketamina (7 mg/Kg) y xilazina (1 mg/Kg), se les intubó y se les conectó a ventilación mecánica con aporte de isoflurano y oxígeno (concentración de 1-5-3.5% de isoflurano en oxígeno). Durante el experimento, se mantuvo la anestesia con una perfusión de propofol al 2%, con un ritmo de infusión de 4-20 mg/Kg/hora. Se añadieron bolos repetidos de pentobarbital (5 mg/Kg IV) y pancuronio (0.2 mg/Kg) para obtener un mayor grado de anestesia y relajación, en los casos de sedación incompleta. Se administró heparina sódica intravenosa (I.V) al finalizar la cirugía, antes de la adquisición de las imágenes, para evitar la formación de trombos sobre los catéteres. Se realizaron gasometrías arteriales a lo largo del experimento, en función de las cuales se ajustaban los parámetros del ventilador. Cada uno de los animales se sacrificó al finalizar la adquisición de datos mediante la inyección de cloruro potásico a través de una vía venosa central.

Para la adquisición de los datos del cateterismo cardiaco se insertaron 2 micromanómetros de 2 French y 5 French, (Millar Instruments, Houston, TX, USA) por vía anterógrada en el corazón derecho (ver Figura 3-1) situándolos en la AD y en el VD, a través de la vena yugular y femoral derechas, respectivamente. Antes de la inserción, los catéteres fueron ajustados y calibrados, de acuerdo a las especificaciones del fabricante. Para evitar corregir la deriva y eliminar las diferencias de presión hidrostáticas, los micromanómetros fueron ajustados in vivo para una misma presión durante una diástasis larga después de una extrasístole.¹⁸⁵ Además de la vena femoral y yugular derechas para la inserción de los micromanómetros, se canalizaron la arteria femoral y carótida derechas para la monitorización de la presión arterial (PA) de manera invasiva y la vena femoral

izquierda para la administración de los fármacos empleados para las distintas intervenciones.

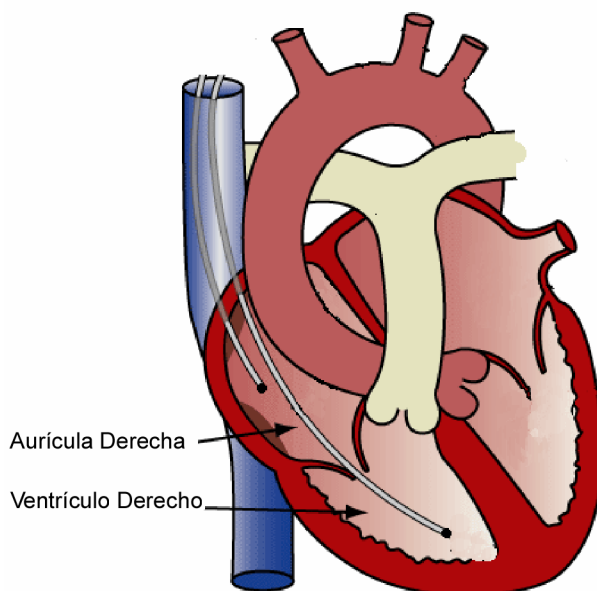


Figura 3-1. Representación esquemática de las posiciones de los catéteres Millar utilizados para el protocolo experimental

Para el protocolo de experimentación animal se realizaron intervenciones combinadas sobre la precarga, la postcarga, la relajación del ventrículo derecho y sobre la FC. De esta manera se obtuvo un amplio rango de valores, incluyendo condiciones hemodinámicas especiales para la validación de los datos hemodinámicos con los ecocardiográficos. El protocolo seguido en el estudio experimental se recoge en la Figura 3-2, donde se detalla la secuencia de las intervenciones y el número de animales empleados en cada una de ellas. Las intervenciones hemodinámicas se detallan en la siguiente sección 3.2.2

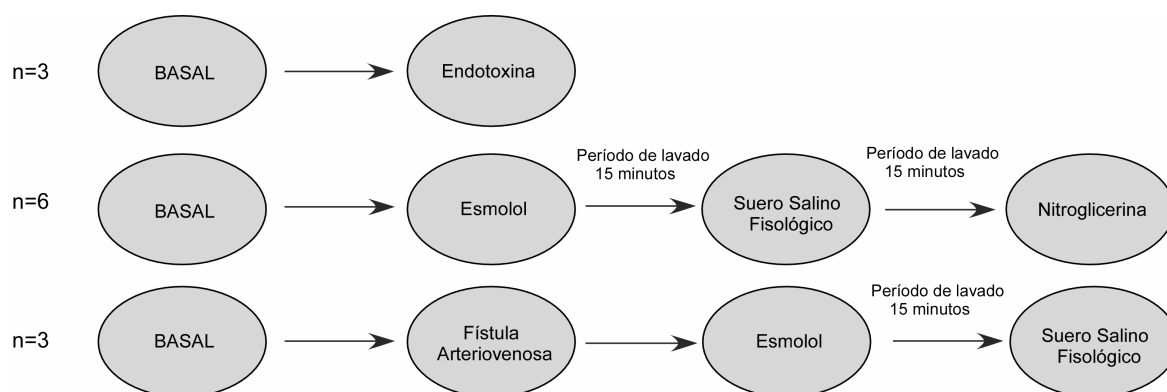


Figura 3-2. Esquema de las diferentes intervenciones realizadas en el protocolo experimental.

3.2.2. INTERVENCIONES HEMODINÁMICAS.

Intervenciones sobre la precarga.

Disminución de la precarga

Para disminuir la precarga se empleó la nitroglicerina (NTG). Actúa, principalmente, como vasodilatador del lecho venoso, aunque puede producir cierta vasodilatación sobre el lecho arterial, con el consiguiente efecto de disminución de la postcarga. Su inicio de acción es rápido (10-15 minutos), tiene una vida media corta y su efecto desaparece a los pocos minutos de cesar la infusión.

El rango de dosis empleado en los experimentos fue entre 160-600 $\mu\text{g}/\text{min}$. Se adquirieron las imágenes DCMM del flujo de entrada en el VD una vez que se producía una disminución de la PA $\geq 20\%$ con respecto a la PA basal.

Aumento de la precarga

La precarga se incrementó de 2 maneras:

- Mediante la infusión de *suero salino fisiológico 0.9%* durante 15-30 minutos, guiado por la medición de la PAD media. De esta manera, se adquirieron las imágenes correspondientes cuando se producía un incremento de un 50% de la PAD media con respecto a la PAD media basal. En la mayoría de los experimentos el volumen infundido fue de 1.000 ml.
- Mediante la creación de una *fístula arteriovenosa* sistémica. Se realizó conectando una cánula de 22 French entre la arteria y vena femorales izquierdas. El flujo a través de la fístula se monitorizaba mediante un sistema de medida Doppler de tiempo de tránsito (Transonics, Ythaca, NY). De este modo a lo largo del experimento se ajustaba manualmente el flujo a través de la fístula, aumentando el flujo desde 300 hasta 1200 ml/min, con incrementos sucesivos de 300 ml/min.

Aumento de la postcarga.

Se diseñó un modelo de hipertensión pulmonar aguda, mediante la perfusión I.V (0.5 mg/Kg) de endotoxina purificada (LPS 0127:B8; Sigma Chemical, St Louis, Missouri,

USA) durante 30 minutos.

Las endotoxinas o lipopolisacáridos (LPS) son los constituyentes del 75% de la membrana celular externa de las bacterias gram negativas. Mediante su acción sobre el receptor TLR-4 (“Toll Like Receptors”) de la mayor parte de las células del sistema inmune, se produce una liberación masiva de mediadores citotóxicos, que contribuye al daño de los diferentes órganos en la sepsis. Las células cardíacas también expresan el receptor TLR-4 en su membrana, por lo que son susceptibles de la acción directa de las endotoxinas. La acción de las endotoxinas produce una depresión de la contractilidad miocárdica e inducción de muerte celular mediante apoptosis.

Estos compuestos pueden ser extraídos y purificados en el laboratorio para reproducir modelos experimentales de sepsis. En concreto, el LPS del *Escherichia coli* del serotipo 0127:B8 se ha utilizado en la valoración de la circulación pulmonar y de la función sistólica del VD en modelos experimentales de shock séptico, puesto que induce hipertensión pulmonar aguda.¹⁹⁸⁻²⁰⁰

Tras la infusión de la endotoxina se adquirieron las imágenes desde los 30 minutos hasta las 4 horas desde el inicio de la infusión, en intervalos de 30 minutos. Se monitorizó la presión sistólica del VD para valorar la respuesta a la administración de la endotoxina.

Modificación de la relajación del VD.

Se empleó esmolol para modificar las condiciones lusotrópicas del VD. El esmolol es un bloqueador β cardiosselectivo de vida media ultracorta (9 minutos), de modo que su acción farmacológica desaparece a los pocos minutos de interrumpir la infusión. Además, en el caso de aparición de posibles efectos adversos, éstos también son reversibles a los 30 minutos de interrumpir la infusión. El efecto secundario más frecuente es la hipotensión arterial, siendo fácilmente diagnosticable y dosis dependiente.

Inicialmente, se administró una dosis de carga de 500 $\mu\text{g/Kg}$, seguido de una perfusión con un ritmo de infusión de 50 $\mu\text{g/Kg/min}$ hasta un máximo de 200 $\mu\text{g/Kg/min}$, con incrementos sucesivos de 50 $\mu\text{g/Kg/min}$ cada 5 minutos.

3.2.3. DIGITALIZACIÓN Y SINCRONIZACIÓN DE LAS SEÑALES HEMODINÁMICAS Y ECOCARDIOGRÁFICAS.

Las señales de presión y el electrocardiograma fueron digitalizadas a 1.000 Hz en un ordenador Pentium III utilizando amplificadores contruidos para este propósito, un convertidor analógico-digital de 16 canales (Keithley Instruments, Cleveland, EEUU) y un software de instrumentación virtual desarrollado al efecto (Matlab, Mathworks, Notick, MA, EEUU).

En el estudio experimental de validación, era fundamental asegurar el procesado del mismo latido en las señales hemodinámicas y en las imágenes de DCMM del flujo de entrada en el VD. Para ello, se utilizó una señal de sincronía, que fue generada específicamente en nuestro laboratorio. Se compuso una señal de audio, en la cual el número de pulsos agrupados y los períodos de silencio que separaban los grupos de pulsos se modificaban a lo largo de toda la señal, sin que existiera repetición de una misma secuencia. La señal se grabó en un disco compacto (CD) y se reprodujo mediante un reproductor de CDs portátil convencional durante los experimentos. La salida de audio del reproductor de CDs se conectó por una parte, al equipo de almacenamiento digital de las señales hemodinámicas y, por otra, al puerto auxiliar del ecocardiógrafo, utilizando un cable en Y. Posteriormente, se programó un algoritmo en Matlab, que permite identificar el mismo latido en las señales hemodinámicas y ecocardiográficas mediante correlación cruzada, tal y como se muestra en la Figura 3-3. De esta manera, quedaba asegurado que cada uno de los DCMM del flujo de entrada del VD se procesaba con la señal hemodinámica correspondiente a ese latido. Este hecho resultaba imprescindible para la validación, puesto que era necesario comparar las curvas de la DPLVD obtenidas mediante los micromanómetros y a partir del procesado de las imágenes ecocardiográficas pertenecientes a cada uno de los latidos.

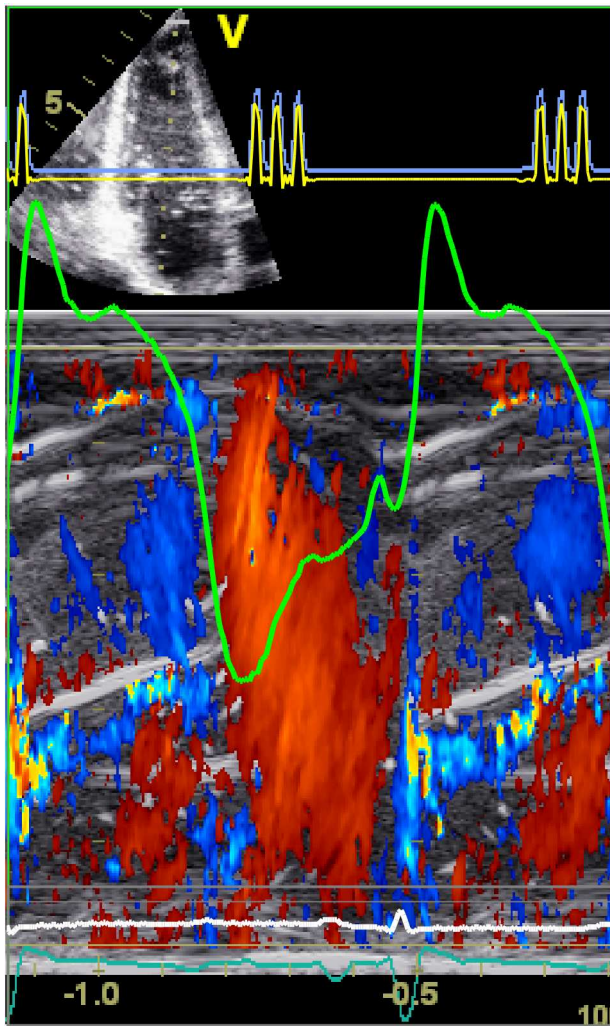


Figura 3-3. Ejemplo de sincronía. En el panel superior se muestra la señal de sincronía procedente del polígrafo (amarillo) y de escáner de ultrasonidos (azul), asegurando el procesamiento del mismo latido. La curva de la presión del VD aparece representada en verde, de modo que coincide el Modo-M color del flujo de entrada en el VD con la porción diastólica de la curva. En la parte inferior de la imagen se muestran los registros electrocardiográficos del escáner de ultrasonidos y del polígrafo, que además de la sincronía deben coincidir, en caso de que se esté procesando el mismo latido

3.2.4. PARÁMETROS HEMODINÁMICOS.

En el protocolo experimental, se registraron una serie de parámetros hemodinámicos obtenidos a partir de los catéteres Millar. Uno de los catéteres Millar se colocó en la porción media-alta de la AD y el otro a nivel del ápex del VD. De hecho, al inicio de cada experimento se adquirieron varios planos apicales 4C centrados en las cavidades derechas, en los que se visualizaban ambos catéteres para medir la distancia entre ellos. De esta manera, se equiparaba a la distancia entre las posiciones entre las que se integraba el mapa de GPLVD y se obtenía la curva de la DPLVD no invasiva. La curva

de la DPLVD invasiva se obtuvo como resultado de la diferencia instantánea de las presiones absolutas de AD y VD. El pico precoz, tardío y reverso de la DPLVD así como los tiempos a cada uno de los picos se midieron de manera ciega con respecto a los obtenidos mediante ecocardiografía-Doppler (Figura 3-4). Igualmente, a partir de la curvas de las presiones de la AD y del VD se calculó la DPLVD media (ver Figura 3-5).

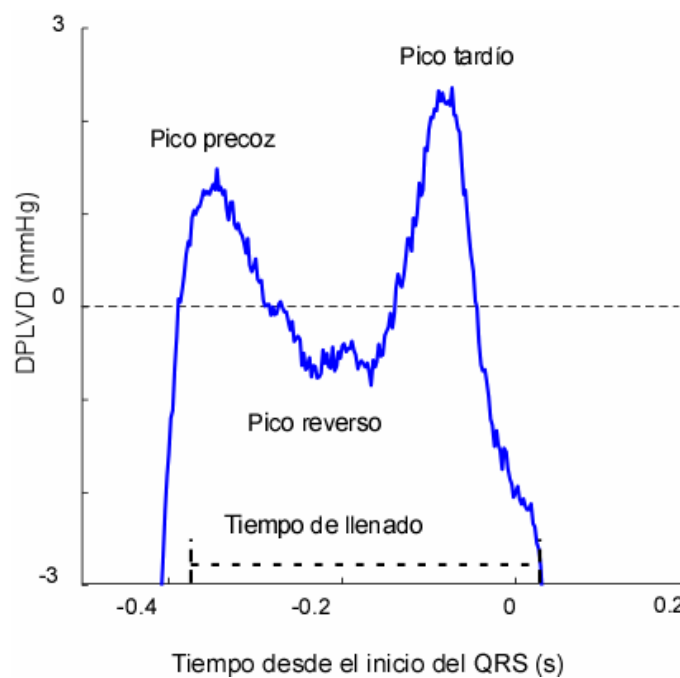


Figura 3-4 .En este ejemplo se muestra la DPLVD invasiva obtenida de uno de los ejemplos del protocolo experimental. Se han señalado los principales parámetros medidos para la validación.

Flujo transtricúpide

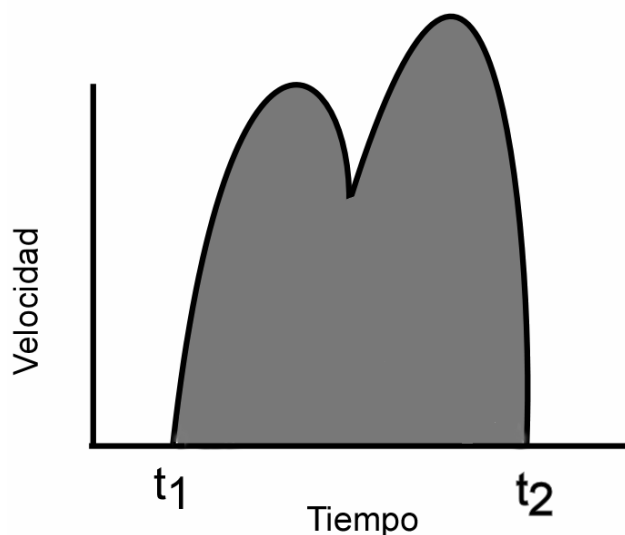


Figura 3-5. DLPVD media (o *gradiente medio*). Se obtiene mediante la integración espacial de la velocidad del flujo transtricúpide a lo largo del tiempo de llenado. En el eje de abscisas se representa tiempo y en el eje de ordenadas se representa la velocidad.

Si se integra la ecuación a lo largo del tiempo de llenado (t_2-t_1):

$$\int_{t_1}^{t_2} (P_2 - P_1) dt = \frac{1}{t_2 - t_1} \int_{t_1}^{t_2} \left[\rho \int_1^2 \frac{dv}{dt} \cdot ds \right] = \rho \int_1^2 \left[\int_{t_1}^{t_2} \frac{dv}{dt} \cdot dt \right] \cdot ds = v(t_2) - v(t_1) \quad 3-1$$

Por lo tanto:

$$\int_{t_1}^{t_2} (P_2 - P_1) dt = 0 \quad 3-2$$

De este modo la diferencia media de presión (o “*gradiente medio*”) es igual a cero.

Además se obtuvieron la presión media de la AD, la presión telediastólica, la presión sistólica y la presión ventricular mínima del VD, el pico de la derivada temporal de la presión ($((dp/dt)_{\text{máx}})$), así como su mínimo ($((dp/dt)_{\text{mín}})$). La constante de tiempo de relajación del VD (τ) se estimó utilizando un modelo exponencial, mediante regresión no lineal, ajustando la caída de la presión de VD desde el momento de la $(dp/dt)_{\text{mín}}$ hasta 3 mmHg por encima de la presión telediastólica⁸⁹ (ver Figura 3-6). En la Tabla 3-3 se recogen los principales parámetros invasivos y no invasivos medidos en el protocolo experimental.

PARÁMETROS INVASIVOS	PARÁMETROS NO INVASIVOS
Pico precoz, tardío y reverso de la DPLVD	Pico precoz, tardío y reverso de la DPLVD Tiempos a los picos precoz, tardío y reverso de la DPLVD DLPVD media
Tiempos a los picos precoz, tardío y reverso de la DPLVD	
Presión media de AD	
Presión telediastólica, mínima y sistólica del VD	
Máximo de la derivada temporal de la presión ($dp/dt_{\text{máx}}$) y mínimo ($dp/dt_{\text{mín}}$)	
Constante de tiempo de relajación isovolumétrica del VD (τ)	
DPLVD media	

Tabla 3-3. Principales parámetros invasivos y ecocardiográficos obtenidos en el protocolo experimental. AD: aurícula derecha. VD: ventrículo derecho. DPLVD: diferencia de la presión de llenado del VD.

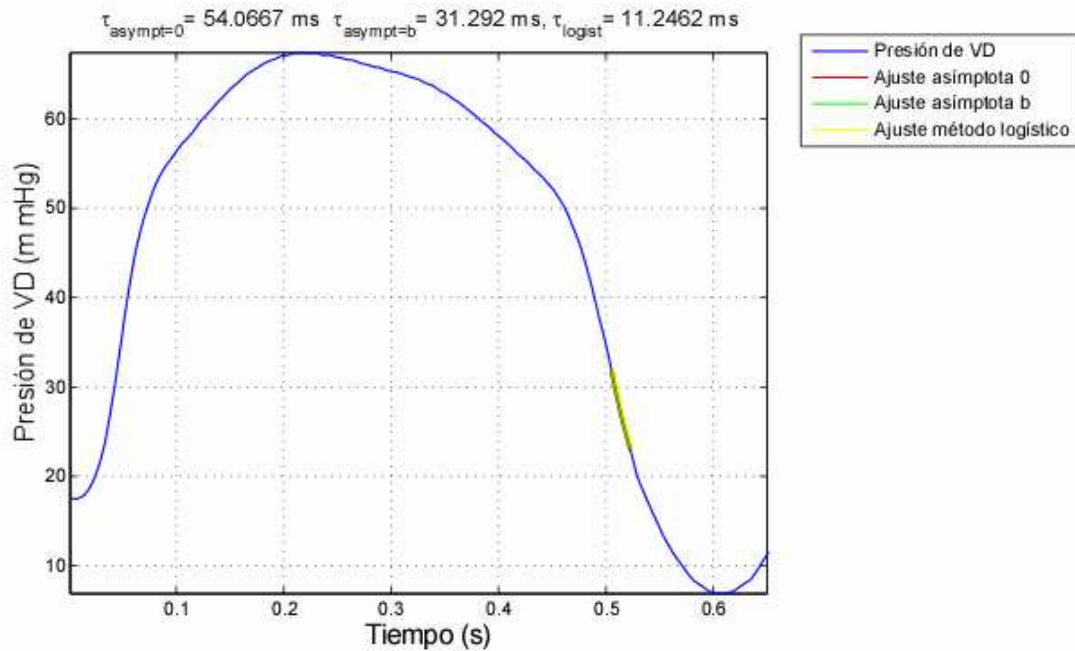


Figura 3-6. Se muestra el cálculo de la constante de relajación isovolumétrica del VD en uno de los animales del protocolo experimental. Se calculó mediante regresión no lineal ajustando la curva de la presión del VD desde la dp/dt_{\min} hasta 3 mmHg por encima de la presión telediastólica.

En la Figura 3-7 se observa un registro de las señales hemodinámicas medidas en uno de los animales del modelo experimental.

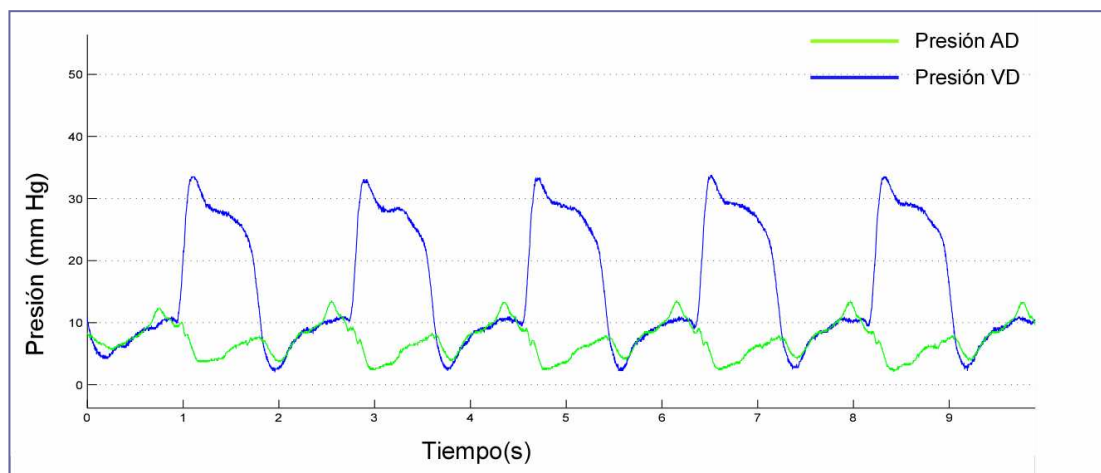


Figura 3-7. Registro de las señales hemodinámicas de uno de los animales del protocolo experimental. Como se detalla en el texto, mediante los micromanómetros se obtuvieron las presiones del ventrículo derecho (VD) y de la aurícula derecha (AD), a partir de las cuales se calculaba la DPLVD invasiva como la diferencia de presión instantánea entre ambas.

3.3. ESTUDIO CLÍNICO.

En esta Sección se describe el protocolo de intervenciones en los voluntarios sanos, en la población de los pacientes con MCD y los sujetos control emparejados con los anteriores.

3.3.1. VOLUNTARIOS SANOS.

Protocolo de estudio.

En el estudio clínico se adquirieron las imágenes a nivel basal y, posteriormente, tras cada de una de las intervenciones programadas dirigidas a modificar la precarga y relajación del VD y FC. Las intervenciones realizadas se detallan a continuación:

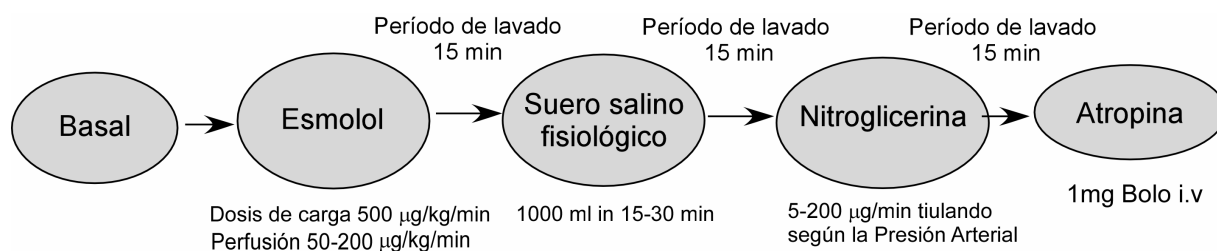


Figura 3-8. Esquema de las intervenciones farmacológicas en voluntarios sanos. I.V: intravenoso. PA: presión arterial.

Intervenciones hemodinámicas.

Modificación de la relajación de VD

De igual manera que en el protocolo experimental, se empleó el esmolol para modificar las condiciones lusotrópicas del VD. Por sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas ha sido ampliamente utilizado en numerosos estudios experimentales en humanos.²⁰¹⁻²⁰⁷ Las dosis que se usaron fueron similares a las utilizadas en el protocolo experimental.

Aumento de la precarga

Para el aumento de la precarga, se empleó la infusión de *suero salino fisiológico*

0.9% durante 15-30 minutos. Ante la imposibilidad de medir la PAD media, se adquirieron las imágenes inmediatamente tras la infusión de 1.000 ml de suero salino fisiológico.

Disminución de la precarga

Para conseguir disminuir la precarga, de modo similar al protocolo experimental se administró nitroglicerina (NTG).

El efecto secundario más frecuente es la cefalea y la hipotensión arterial, que rápidamente ceden al interrumpir el fármaco y con medidas posturales. Precisamente por su farmacocinética y su perfil de seguridad bien establecido, ha sido utilizado en multitud de estudios con voluntarios sanos.^{113, 208}

En el caso del protocolo clínico, las dosis que se usaron fueron desde 5 µg/min hasta una dosis máxima de 200 µg/min, con incrementos sucesivos de 10 µg/min.

Con los voluntarios, la adquisición de las imágenes DCMM del flujo de entrada en el VD se realizó con la disminución $\geq 10\%$ de la PA sistólica sobre la PA sistólica basal o con la aparición de efectos colaterales como cefalea.

Aumento de la frecuencia cardiaca

Su mecanismo de acción es el bloqueo de los receptores muscarínicos colinérgicos, teniendo escaso efecto sobre la transmisión colinérgica en los ganglios autónomos y en las uniones neuromusculares.

Se administró atropina en bolo I.V en una única dosis de 1 mg. Dosis de 2µg/Kg pueden producir un efecto paradójico, es decir, pueden inducir una bradicardia relativa.²⁰⁹ Sin embargo, con las dosis utilizadas en el protocolo clínico, la incidencia de reacciones adversas es mínima, aunque, ocasionalmente, pueden aparecer otros efectos secundarios como palpitaciones, sequedad de boca o visión borrosa. Este fármaco ha sido utilizado previamente en voluntarios sanos en numerosos trabajos de investigación, sin que se hayan referido efectos adversos relevantes.²¹⁰⁻²¹⁴

Las imágenes se adquirieron al constatar un aumento $\geq 30\%$ de la FC basal.

Obtención del valor fisiológico de la DPLVD.

A cada uno de los sujetos participantes en el estudio se les monitorizó el ritmo cardíaco mediante una derivación electrocardiográfica visible en el escáner de ultrasonidos y se midió la PA de manera no invasiva con un esfigmomanómetro automático (Dinamap, General Electric) cada 5 minutos a lo largo de todo el protocolo. Las intervenciones realizadas en cada uno de los sujetos se resumen en el esquema representado en la Figura 3-8. Entre cada uno de los estadios, se determinó un período de lavado de 15 minutos, para evitar interferencias entre las distintas intervenciones.

En situación basal se adquirieron:

- Imágenes 2D: Paraesternal eje largo, Paraesternal eje largo Modo M, Paraesternal eje corto, Apical 4C, Apical 2C y Modo-M del anillo tricúspide (TAPSE, “*tricuspid annular plane systolic excursion*”). Para la estimación de la PAD, se midió el diámetro durante la inspiración y la espiración de la vena cava inferior en el plano subcostal, a 2 cm de la entrada en la AD. En función del diámetro de la vena cava inferior ($>$ ó $<$ 2cm) y de su variación ($>$ ó $<$) con la inspiración se hizo una estimación de la PAD.²¹⁵
- Secuencias Doppler: Doppler pulsado de flujo transmitral, de flujo transtricúspide, de tracto de salida de VI, de tracto de salida de VD.
- DCMM del flujo de entrada del VD: en un plano apical de 4C modificado (intersección entre un plano apical de 4C y un paraesternal eje largo), intentando la mejor alineación posible del cursor con el flujo de entrada del VD, se modificó la línea de base de la escala de color en el sentido del flujo, para evitar la aparición del fenómeno de “*aliasing*” y se ajustaron los límites de la escala de color para obtener una mayor sensibilidad con el Doppler (ver Sección 3.4). La obtención de las imágenes DCMM se realizó en fase de apnea espiratoria, por la influencia de la respiración en la hemodinámica del VD.⁴⁵

Tras cada una de las intervenciones se adquirieron 4-7 imágenes DCMM, sin volver a readquirir imágenes 2D o secuencias Doppler, ya que el efecto máximo de la mayoría de las intervenciones fue breve.

En la Figura 3-9 se representa gráficamente una de las curvas de la DPLVD de uno de los voluntarios sanos incluidos en el protocolo clínico.

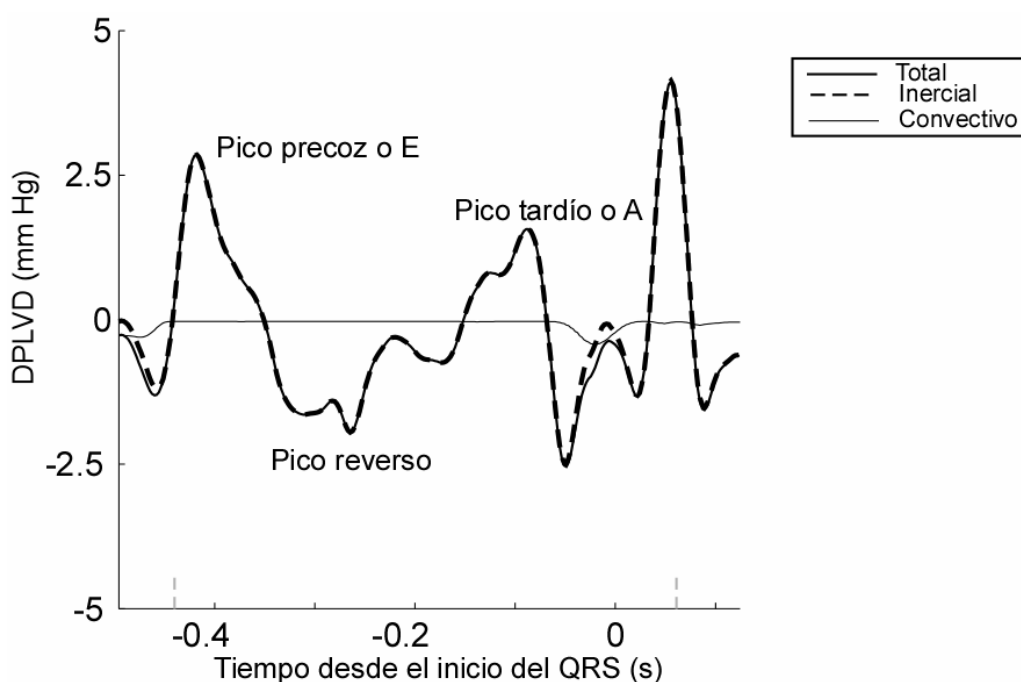


Figura 3-9. Ejemplo de la curva de la DPLVD obtenida a partir del DCMM del flujo de entrada de un voluntario sano. Se representan la DPLVD total, con sus componentes inercial y convectivo. En su práctica totalidad la DPLVD total se debe al componente inercial, con una escasa contribución del componente convectivo. Sobre el eje de abscisas se representa el tiempo de llenado mediante las líneas grises discontinuas.

3.3.2. ESTUDIO CLÍNICO EN PACIENTES CON DISFUNCIÓN SISTÓLICA VENTRICULAR IZQUIERDA Y SUJETOS CONTROL.

Además de los voluntarios sanos, se eligió un grupo de pacientes con diagnóstico previo de MCD, de cualquier etiología, independientemente de la función ventricular derecha y un grupo control emparejado por edad y sexo con los pacientes.

Protocolo de estudio.

En los sujeto con diagnóstico previo de DSVI y en los sujetos control se realizó un ecocardiograma basal. El protocolo de las imágenes ecocardiográficas adquiridas fue el siguiente:

- Imágenes 2D: eje parasternal largo, un plano apical 4C y 2C, un plano subcostal para estimar la presión de AD.
- Modo M: anatómico del ventrículo izquierdo, del anillo tricúspide para medir el TAPSE (*“tricuspid annular plane systolic excursión”*).
- Secuencias Doppler: pulsado del flujo pulmonar en el eje parasternal de los grandes vasos, continuo de insuficiencia mitral y tricúspide (en los casos que existieran), un DTI pulsado del anillo mitral septal y lateral.
- Finalmente se adquirieron 3 secuencias de varios latidos de imágenes DCMM del flujo de entrada de VD en apnea espiratoria. La adquisición de las imágenes DCMM, se realizó al igual que en los voluntarios sanos en un plano apical 4C modificado.

3.4. OBTENCIÓN DE LA DPLVD MEDIANTE ECOCARDIOGRAFÍA DOPPLER.

Tanto en el estudio experimental como en el clínico, se utilizó la misma metodología para la obtención de la DPLVD de manera no invasiva. Para ello, se aplicó el método previamente desarrollado y validado para la obtención de la DPIVS y DPIVD del VI.^{35, 165}

3.4.1. ADQUISICIÓN DE LAS IMÁGENES DE DOPPLER-COLOR MODO M.

Todas las imágenes ecocardiográficas fueron adquiridas utilizando transductores de 2.0-4.0 MHz en dos escáneres de ultrasonidos Sequoia C-256 (Siemens AG, Munich, Alemania) y Vivid 7 (Vingmed-General Electric, Horten, Noruega), equipados con capacidad de almacenamiento DICOM III. Las imágenes se obtuvieron desde un plano apical 4C modificado. En el caso del protocolo experimental, el acceso fue a través de una incisión abdominal subxifoidea (modelo a tórax cerrado) y en el estudio clínico a través de un abordaje transtorácico. Para la obtención de las imágenes se puso especial énfasis en el correcto alineamiento del cursor del Modo-M con la trayectoria del flujo transtricúspide.

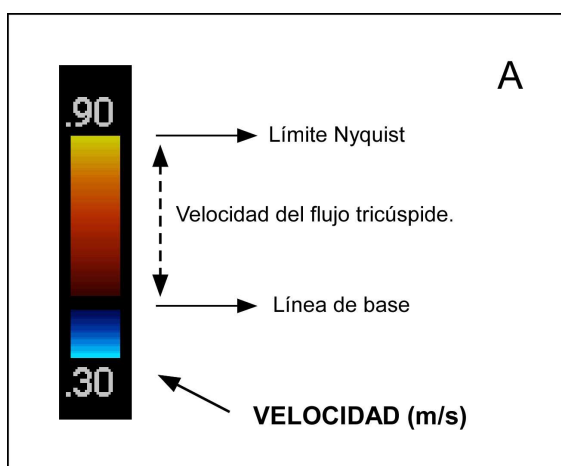


Figura 3-10. La velocidad (m/s) aparece codificada en el escáner de ultrasonidos mediante un mapa de color lineal y sin varianza. En este caso, el límite de Nyquist se sitúa en 90 cm/s. La línea de base se puede desplazar en ambos sentidos, de modo que se expande el rango dinámico en la dirección del flujo y se aumenta la sensibilidad Doppler

Para facilitar la decodificación de las velocidades, se empleó una tabla de color lineal sin varianza (mapa de color V:3 y flujo lento en los escáneres de ultrasonidos *Sequoia* C-256 y en el *Vivid* 7, respectivamente). Por convención en Ecocardiografía, el flujo que se acerca al transductor se representa en color rojo y el que se aleja en azul. La resolución temporal de las imágenes DCMM es inferior a 0,5 ms ($1/\delta_t = 200$ Hz), y la resolución espacial es cercana a 0,5 mm ($1/\delta_s = 20$ píxeles/cm). La resolución en velocidad depende del límite

de Nyquist, el cual a su vez depende del ajuste de la profundidad y de la frecuencia de repetición de pulso. El equipo Sequoia C-256 almacena los datos de Doppler-color con 5 bits, permitiendo 32 niveles distintos de color, entre \pm el límite de Nyquist. Por tanto, la resolución en velocidad puede calcularse como: **límite de Nyquist positivo + negativo/32**. El equipo Vivid 7 almacena los datos de Doppler color con 8 bits, permitiendo 256 niveles distintos de color, entre \pm el límite de Nyquist. En este equipo, la resolución en velocidad puede calcularse como: **límite de Nyquist positivo + negativo/256**. De esta manera, para optimizar la resolución en velocidad de las imágenes DCMM se realizó un ajuste de los límites de Nyquist mediante el desplazamiento de la línea de base del color y la modificación de los límites de escala. La línea de base se desplazó para expandir el rango dinámico en la dirección del flujo y obtener, de este modo, una mayor sensibilidad Doppler. La escala se modificó para ajustar al máximo el fondo de la escala a la magnitud de la velocidad, que en el caso de las cavidades derechas se caracterizan por ser de menor magnitud que en las cavidades izquierdas (ver Figura 3-10).

En cada uno de los registros DCMM (ver Figura 3-11) se adquirió la imagen en escala de grises por separado, con el fin de visualizar ciertas referencias anatómicas como la válvula tricúspide, para establecer la referencia temporal de inicio y final del tiempo de llenado. El barrido horizontal se ajustó a 150-200 mm/s. Otros ajustes del equipo incluyeron la utilización de un foco único a nivel de la válvula tricúspide, imagen no duplex y prioridad Doppler color.

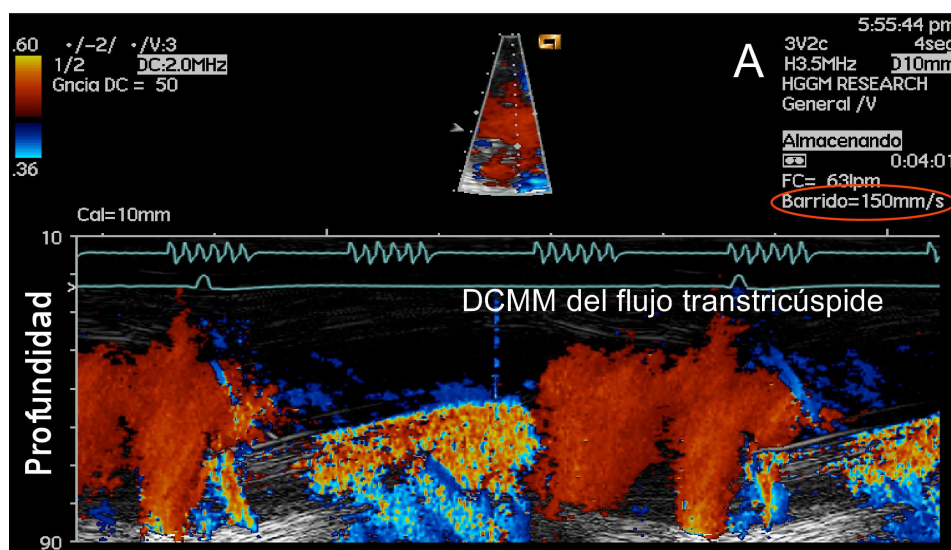
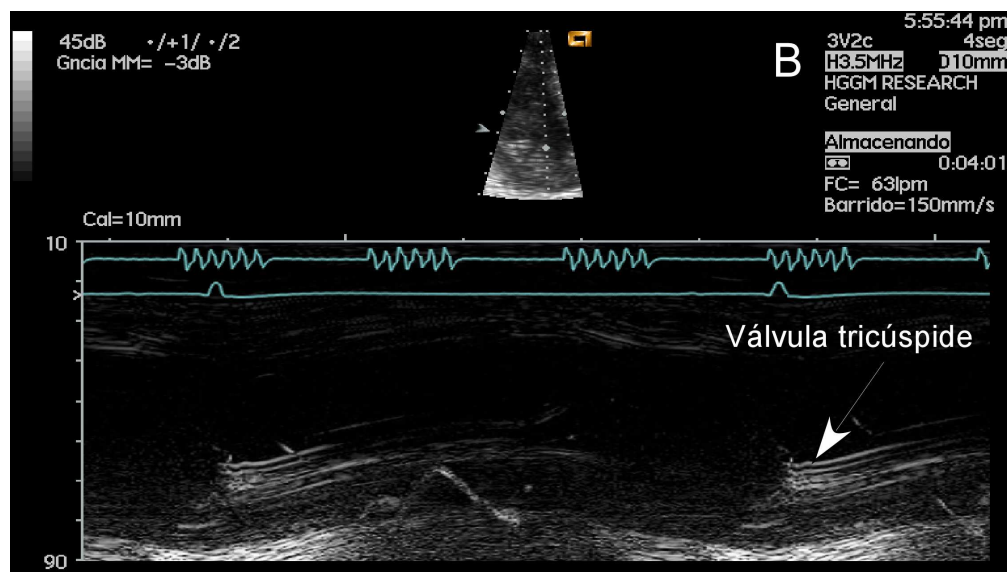


Figura 3-11. En el panel A se representa un ejemplo de una imagen DCMM del flujo de entrada en el VD procedente de uno de los animales del protocolo experimental. En la imagen se puede leer la velocidad de barrido (círculo rojo) así como la profundidad a partir de la calibración en la parte izquierda de la imagen. En la parte superior izquierda aparece la escala de color a partir de la cual se decodifican los datos de la velocidad de la imagen cruda.



En el panel B se representa la misma imagen en escala de grises que se adquiere por separado. Es importante para la visualización de alguna referencia anatómica como la válvula tricúspide.

3.4.2. POST-PROCESADO DIGITAL.

Las imágenes ecocardiográficas adquiridas fueron transferidas a un ordenador PC compatible Pentium III ó IV mediante una copia en soporte magneto-óptico en el caso del Sequoia C-256 o por transferencia directa a través de una conexión de red local, en el caso del Vivid 7. El procesamiento de la imagen se realizó utilizando un programa informático original codificado en Matlab (Versión 7.0, The MathWorks, Natick, MA, EEUU) desarrollado en nuestro laboratorio. Para todas las mediciones se utilizó el Sistema Cegesimal de Medidas o Sistema CGS, excepto para las mediciones de presión que fueron convertidas a mm Hg ($1 \text{ mm Hg} = 1333,22 \text{ dinas/cm}^2$).

Calibrado de la imagen y decodificación de la velocidad.

Los valores de profundidad (distancia desde el transductor) y la velocidad de barrido fueron leídos automáticamente de la imagen (ver Figura 3-11), a partir de la cabecera de meta-información del formato DICOM III, en el caso de las imágenes adquiridas con el Sequoia C-256. En el caso del Vivid 7, se obtienen de los datos crudos de

la imagen adquirida. A continuación, los registros DCMM fueron escalados utilizando factores de calibración horizontal (pixels/s) y vertical (pixels/cm) calculados para cada imagen. El inicio del QRS se identificó de manera manual y se estableció como $t = 0$. Sin embargo, todas las medidas temporales de la DPLVD y de las curvas de velocidad-flujo están referidas al inicio del llenado; por tanto, los valores negativos hacen referencia a acontecimientos que suceden antes de la apertura de la válvula tricúspide. Se eligió una región de interés dentro de la imagen, incluyendo desde el inicio hasta el final del flujo de entrada en el VD. En cada una de las imágenes se identificaron manualmente el inicio y final del llenado, como el principio y el final del flujo a través del tracto de entrada en el VD.

Las velocidades fueron decodificadas a partir de los componentes RGB (del inglés “*red-green-blue*”, rojo-verde-azul) de la imagen usando algoritmos de decodificación previamente validados.²¹⁶ En los mapas utilizados, la proyección de la velocidad según la línea de interrogación Doppler se almacena en el componente verde del RGB, mientras que los canales azul y rojo indican la dirección del flujo. A partir de la escala de color de la imagen, se construyó una tabla para hacer lineal la intensidad del color verde desde el valor 0 hasta el límite de Nyquist.

A diferencia de otros métodos de procesamiento de imagen que utilizan identificación manual de las regiones de “*aliasing*” (velocidades que superan el límite de Nyquist)^{194, 195} se empleó un algoritmo capaz de identificar las zonas correspondientes a “*aliasing*” y asignarles su verdadero valor de velocidad (ver Figura 3-12).

La exactitud de este algoritmo de “*dealiasing*” se comprobó visualmente para cada latido, ajustando los parámetros en los casos en los que se consideró necesario.

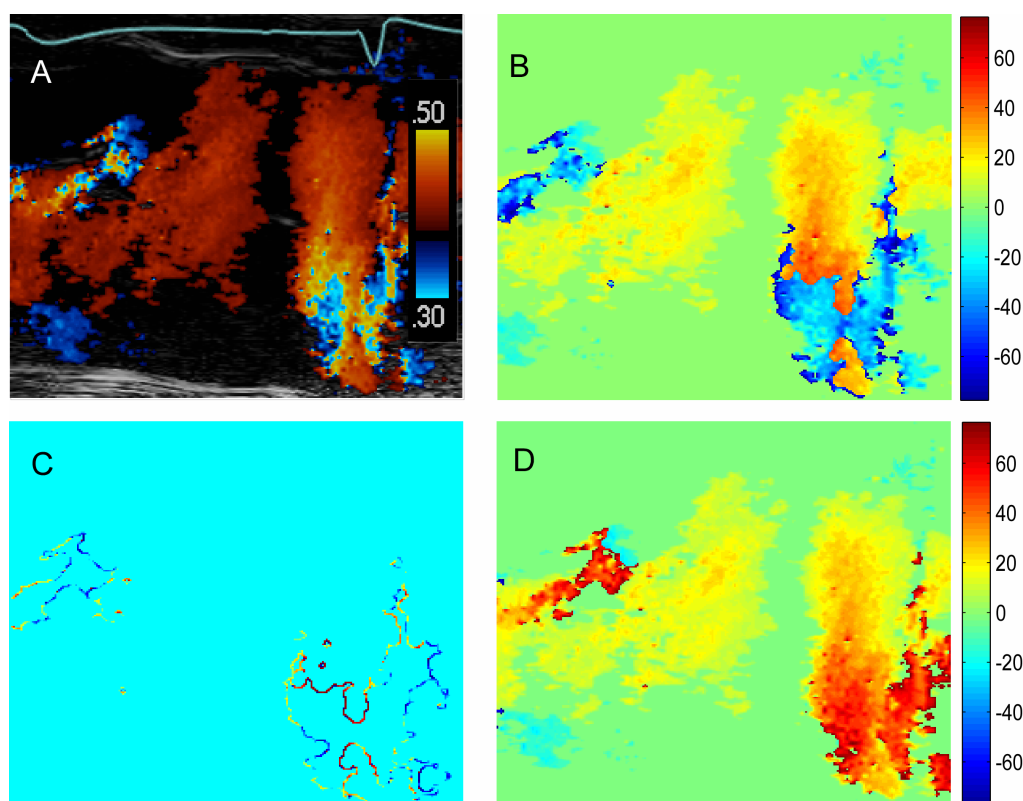


Figura 3-12. Ejemplo de decodificación de la velocidad y “dealiasing”. **A:** Imagen DCMM cruda de un flujo de entrada en el VD, en el que se produce fenómeno de “aliasing”. En la fase de llenado tardío, la velocidad supera el límite de Nyquist (50 cm/s) y es codificada en color azul, lo que se interpreta como un flujo que se aleja del transductor. **B:** Inicialmente se decodifica la velocidad a partir de la imagen cruda y las zonas con “aliasing” se codifican como si se alejaran del transductor (azul). **C:** De modo automático se identifican estas zonas, y se les asigna su verdadero valor de velocidad. **D:** Imagen final de la velocidad decodificada. En este caso, las zonas que inicialmente aparecían en azul (se alejan del transductor), aparecen en rojo (se acercan al transductor).

Filtrado de la imagen y ajuste mediante “splines”.

En la Ecocardiografía Doppler la falta de datos de velocidad se refleja en la existencia de “agujeros negros” en la imagen. Esto puede producirse bien por la ausencia de flujo, o bien por la pérdida de la señal de Doppler. En estas situaciones, el cálculo de las derivadas locales amplifica el error y, por tanto, se obtienen estimaciones muy ruidosas de la aceleración. En consecuencia, el método de las diferencias finitas es inadecuado para el procesamiento de este tipo de imágenes. Para resolver este problema, en el método de post-procesado digital utilizado en este trabajo se realiza un filtrado de la imagen mediante “splines”. Las funciones “splines” son un conjunto de polinomios de grado n unidos de tal manera que tienen $n-1$ derivadas continuas.²¹⁷ Los métodos de ajuste mediante “splines”

han sido ampliamente implementados para el procesado de la imagen.²¹⁸ El método más comúnmente utilizado para obtener “*splines*” fue propuesto por Reinsch.²¹⁹ Este método proporciona una función “*spline*” natural, $g(x)$ a partir de un conjunto de n puntos de datos $y(x)$. Se unen $n-1$ polinomios de grado $2m-1$ (siendo m el número de derivadas) de tal manera que la integral “suavizada” se minimiza bajo la única condición de que el ajuste permanezca dentro de los límites de exactitud de la medida. Para ello se utiliza un parámetro p , que controla la intensidad del suavizado de la señal. En el artículo original de Bermejo y cols, puede encontrarse una descripción más detallada de la formulación matemática de las funciones “*spline*” y del significado del parámetro p .³⁵

En las imágenes de DCMM, los datos están definidos como el resultado de dos distribuciones: la velocidad de la sangre en función del tiempo y de la posición. Por tanto, puede obtenerse un “*spline*” como una expresión bivariante de la forma $v = f_{[s,t]}$, que permite ajustar los datos de velocidad en una red espacial y temporal. En la descripción inicial de nuestro método, se utilizó de forma empírica un parámetro de suavizado $p = 0,0004$.³⁵ Sin embargo, los primeros experimentos de validación animal en el lado izquierdo, demostraron que este parámetro producía un suavizado excesivo que impedía identificar los cambios rápidos de velocidad. Por ello, el parámetro p utilizado para procesar la totalidad de las imágenes se fijó en 0,004. Un ejemplo de filtrado de la imagen mediante “*splines*” se muestra en la Figura 3-13.

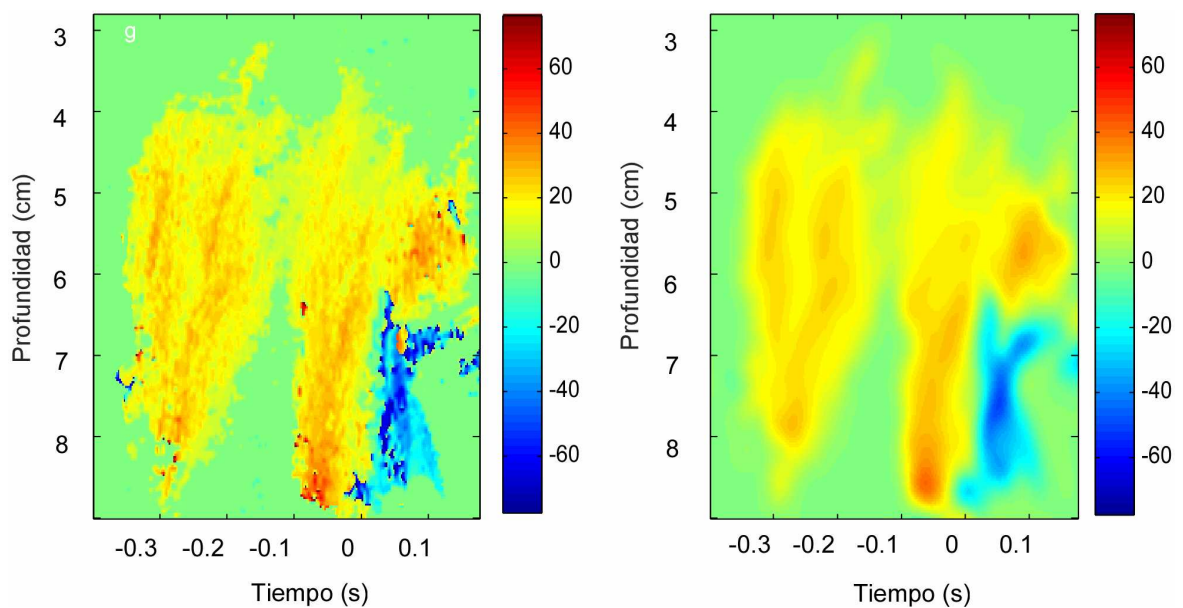


Figura 3-13. Suavizado de la imagen mediante “*splines*”. En el panel de la izquierda se representa una imagen DCMM después de haber realizado la decodificación de la velocidad y “*dealising*”. En el panel de la derecha se representa la misma imagen tras el suavizado mediante “*splines*”.

Este proceso de decodificación de la velocidad y filtrado mediante “*splines*” ha sido previamente validado, utilizando el Doppler pulsado como método de referencia.³⁵ Para ello, tras obtener el mapa de velocidad a partir de una imagen de DCMM, se comparó la curva de velocidad en una determinada posición del mapa (a una distancia fija del transductor) con la curva obtenida con Doppler pulsado en esa misma posición (Figura 3-14).

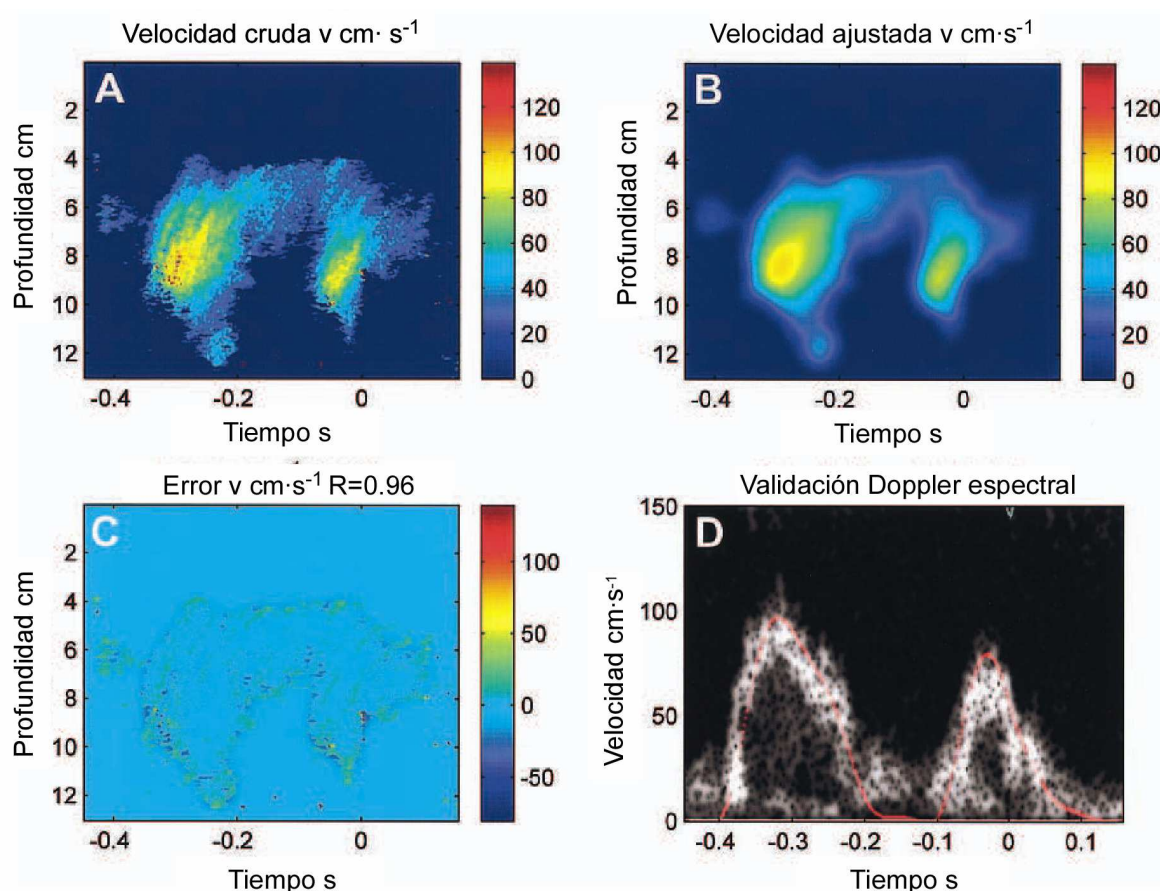


Figura 3-14. En el panel **A** se representa la imagen DCMM de un flujo transmitral, obtenida tras la decodificación de la velocidad a partir de la imagen cruda, que tras el suavizado se obtiene la imagen representada en el panel **B**. En el panel **C** se representa el error que resulta de la substracción de los 2 paneles previos. En el panel **D** se muestra el espectrograma del Doppler pulsado situado a una distancia fija desde el transductor. La línea roja representa los valores de la velocidad obtenidos en esa misma posición, pero a partir de la decodificación de la imagen DCMM. Obtenido de ³⁵.

El filtrado mediante “*splines*”, tiene varias ventajas sobre otras técnicas de filtrado digital de la imagen. En primer lugar, el ruido no tiene que estar desvinculado de la señal. En segundo lugar, el ajuste se realiza de forma local y esto implica que su comportamiento

en una región de la imagen pueda no estar relacionado en absoluto con su comportamiento en otra región. En tercer lugar, los algoritmos matemáticos para su obtención han sido validados ampliamente. En cuarto lugar, emplea menos recursos computacionales. Por último, cambia la señal del dominio discreto al continuo y esto permite solucionar las ecuaciones diferenciales de forma analítica.³⁵

Resolución de la ecuación de Euler. Obtención de mapas de gradientes de presión de llenado de VD y curva de DPLVD.

Si el cursor del modo-M se alinea adecuadamente con el flujo, la distribución espacial y temporal de una muestra discreta de sangre viene dada por el valor del píxel correspondiente en la forma $v = v[s, t]$, donde v representa velocidad, s la posición y t el tiempo. Por tanto, la imagen de DCMM proporciona todos los datos necesarios para resolver la ecuación de Euler.

Las derivadas parciales de la velocidad fueron obtenidas usando la primera derivación simbólica de cada una de las piezas del polinomio (“*spline*”). De este modo, es posible obtener por separado los componentes inercial ($\rho \partial v / \partial t$) y convectivo ($\rho v \partial v / \partial s$) del gradiente de presión de llenado de VD (GPLVD). El GPLVD inercial se genera como consecuencia del cambio de velocidad con respecto al tiempo en un lugar determinado (aceleración inercial), mientras que el GPLVD convectivo se origina del cambio de velocidad con respecto al espacio en un instante fijo (aceleración convectiva).

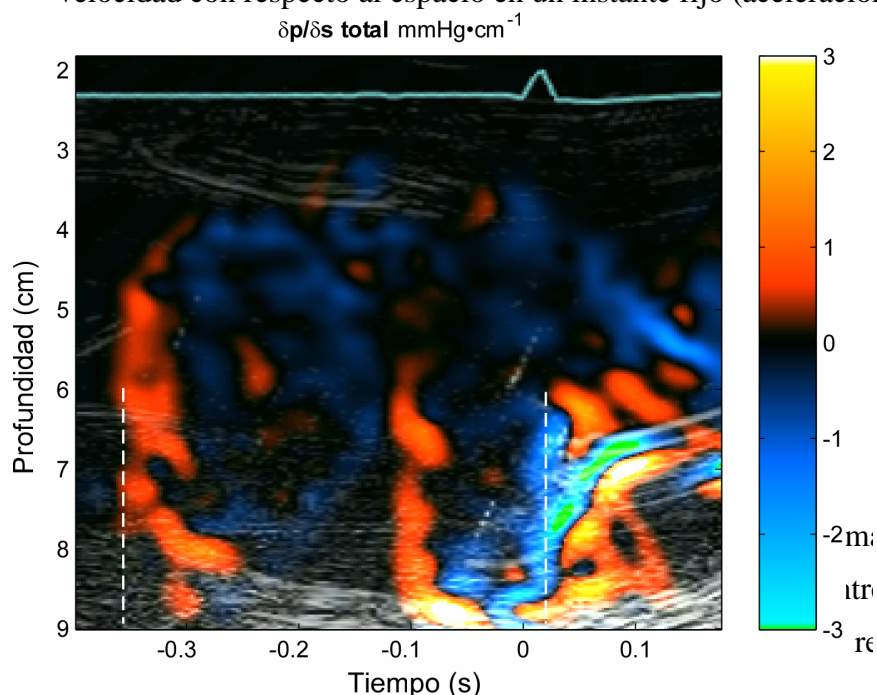


Figura 3-15. Mapa de GPLVD total. En el eje de abscisas se representa el tiempo (el tiempo 0 hace referencia al inicio del QRS) y en el eje de ordenadas se representa la distancia desde el transductor. Las líneas blancas discontinuas hacen referencia al inicio y al final del tiempo de llenado. El valor de cada píxel representa la diferencia de presión entre dicho píxel y otro situado 1 cm más cerca del transductor, que aparece codificado según la escala de color, situada a la derecha de la imagen.

presión en la AD con respecto al ápex del VD y el color azul, representa el fenómeno contrario. Al superponer esta capa de color a la escala de grises del modo-M original, la imagen proporciona puntos de referencia anatómicos, en concreto la válvula tricúspide, que facilitan su interpretación. Un mapa del GPLVD total aparece representado en la Figura 3-15.

Sobre esta imagen paramétrica, es posible calcular las diferencias de presión discretas entre dos puntos cualesquiera, mediante integración espacial del mapa del GPLVD total entre dichos puntos. Para calcular la DPLVD, se localizaron manualmente las posiciones en el mapa de GPLVD. En el caso del protocolo experimental, se intentó reproducir la posición de los catéteres Millar en la AD y en el VD, para lo que se obtuvieron imágenes 2D de las cavidades derechas en las distintas fases del experimento. En el caso del protocolo clínico, la posición de la AD se situó aproximadamente en el tercio medio de la misma y en el ápex del VD. En la Figura 3-16 se muestra la DPLVD obtenida mediante la integración espacial del mapa de GPLVD total entre dos posiciones situadas en la AD y en el VD, representadas mediante una línea negra continua, mientras que sus componentes inercial y convectivo aparecen representadas en líneas negras discontinuas.

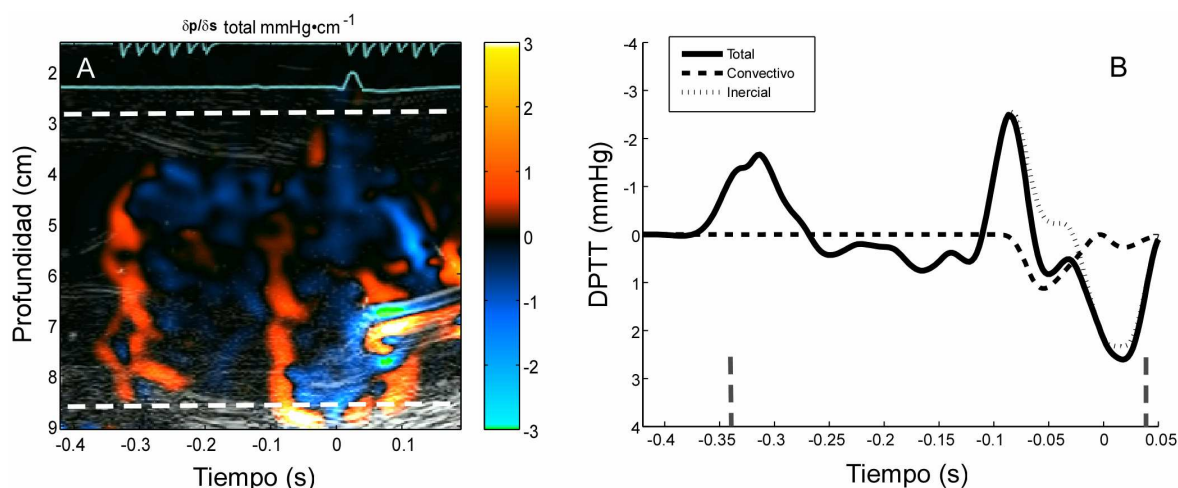


Figura 3-16. **A:** Mapa de GPLVD total. Mediante las líneas discontinuas blancas se representa las posiciones en la AD y en el VD, situadas en la parte inferior y en la parte superior, respectivamente. **B:** Curvas obtenidas a partir de la integración espacial del mapa de GPLVD totales entre ambas posiciones, obteniendo la curva del GPLVD total, junto con sus componentes inercial y convectivo. En el eje de abscisas se representa el tiempo desde el inicio del QRS. En el eje de abscisas se representa el valor de la DPLVD expresado en mmHg.

3.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Las variables cuantitativas se expresan como media \pm desviación estándar (DE), salvo cuando se expresa lo contrario.

Tanto en los estudios animales como clínicos se calculó el valor promedio de tres latidos consecutivos para todos los parámetros obtenidos a partir de los mapas de GPLVD y de las curvas de la DPLVD, en cada estadio hemodinámico. El análisis estadístico se realizó utilizando los programas de SPSS (versión 11.5, SPSS Inc) y S-Plus (versión 8.0 TIBCO-Spotfire) expandido con las librerías de dominio público *Hmisc* y *Design* de F. Harrell.²²⁰

Las comparaciones de medidas invasivas y no invasivas del estudio experimental de validación (Objetivo 1) se llevó a cabo mediante el cálculo del coeficiente de correlación intraclass (Ric), así como mediante análisis de correlación lineal de Pearson y medida del sesgo y precisión utilizando la metodología propuesta por Bland y Altman.²²¹ Se calcularon las diferencias, tanto absolutas como relativas, entre las medidas. Estos mismos análisis se usaron para el estudio de reproducibilidad, tanto en los estudios experimentales (Objetivo 5) como clínicos (Objetivo 10).

En los estudios experimentales dedicados a los Objetivo 3, el número de medidas disponibles en cada los diferentes estadios hemodinámico estaba pobremente balanceado entre los animales. Por ello, en lugar de utilizar análisis de la varianza se emplearon modelos lineales mixtos (algoritmo LME de S-plus). La ventaja de los modelos lineales mixtos es que puede realizarse una estimación de la media (también conocidos como “*best linear unbiased estimators*”- BLUEs) y de la dispersión de la variable cuantitativa en cada estadio hemodinámico una vez se ha suprimido la variabilidad inter animal o individuo. De esta manera, se obtienen la estimación del efecto fijo de la intervención hemodinámica y su intervalo de confianza (I.C.) al 95%. Estas estimaciones han mostrado ser más robustas en estudios subsiguientes de validación en poblaciones externas que las que se obtienen directamente como media y DE a partir de cada categoría observada. Los modelos lineales mixtos fueron ajustados por el método de máxima verosimilitud restringida (REML). En aquellos casos en los que el modelo global fue significativo, se realizaron contrastes post-hoc de comparación respecto a la categoría basal utilizando el método de simulación.²²² Este tipo de contraste penaliza de forma adecuada para el sobre-ajuste relacionado con el exceso de comparaciones múltiples relacionado los contrastes exploratorios.

Idéntica metodología se empleó para el estudio de las intervenciones hemodinámicas intrasujeto en el estudio clínico dirigido a satisfacer el Objetivo 7.

Para el estudio experimental destinado a satisfacer el Objetivo 3 se utilizaron tanto modelos lineales mixtos lineales como no lineales (algoritmo NLME de S-plus). Las bases matemáticas de ambos métodos son idénticas, si bien el segundo permite incorporar asociaciones no lineales pre-definidas entre los efectos fijos (por ejemplo, polinómicas, o exponenciales). Una descripción más detallada de los modelos mixtos lineales y no lineales puede encontrarse en el libro de Bates.²²³

Para analizar la variabilidad intra, interobservador y latido-latido de la medida del pico precoz de la DPLVD, se seleccionaron aleatoriamente 10 latidos procedentes del estudio clínico. Se volvieron a medir de manera ciega, por el investigador principal y por otro de los miembros del equipo de la investigación. El intervalo de tiempo entre ambas mediciones fue mayor de 3 meses.

En el estudio de reproducibilidad inter e intraobservador se calcularon los errores absolutos y relativos para la DPLVD total.

4. RESULTADOS

En la Sección 4.1, se describen los principales resultados hallados en el protocolo experimental, es decir los objetivos 1, 2, 3, 4 y 5, descritos en la Sección de Hipótesis y Objetivos. En la Sección 4.2 se explican los datos obtenidos a partir del protocolo clínico, correspondientes a los 3 grupos de sujetos incluidos y que dan respuesta a los objetivos 6, 7, 8, 9, 10 y 11.

4.1. PROTOCOLO EXPERIMENTAL.

Se adquirieron 1043 latidos, de los cuales finalmente se procesaron y se analizaron 617, obtenidos tanto en situación basal como tras las distintas intervenciones. El número final de latidos analizados supone el 59,1% de los latidos adquiridos. En la Tabla 4-1 se exponen las 3 categorías de exclusión de los 426 latidos rechazados para el análisis (40.8%). La causa principal de exclusión de estos latidos para el análisis se debe a la mala calidad de las imágenes DCMM del flujo de entrada del VD, y a su vez esto es debido, como se comentará en la Discusión, a la dificultad para la alineación del cursor del Modo-M con la trayectoria del flujo de entrada en el VD. Otras categorías son la ausencia de los datos hemodinámicos para el procesamiento de las imágenes DCMM o el fallo en la sincronía, de modo que no se podía asegurar que se procesase el mismo latido.

Categorías de exclusión	Nº latidos (%)
Ausencia del registro hemodinámico	121 (28,4%)
Fallo en la sincronía	15 (3,5%)
Mala adquisición de DCMM	306 (71,3%)

Tabla 4-1. Principales categorías de exclusión de los latidos rechazados para el análisis (n=426, total de los latidos rechazados).

4.1.1. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ECOCARDIOGRÁFICO PARA LA OBTENCIÓN DE LA DPLVD.

El protocolo experimental se realizó para la validación de la DLPVD obtenida mediante el post-procesado digital de las imágenes DCMM del flujo de entrada en el VD. Por cada una de las imágenes DCMM procesada, se obtuvo una curva de la DPLVD resultado del procesado de los datos no invasivos y otra obtenida a partir de los datos hemodinámicos. En la Figura 4-1 se muestra un ejemplo de procesado de uno de los latidos adquiridos en el protocolo experimental. En el Panel D se representan superpuestas las curvas obtenidas a partir de los micromanómetros y de las imágenes de DCMM y se visualiza el excelente acuerdo entre las dos medidas para dicho latido. En la Tabla 4-2 se recogen los valores de los parámetros invasivos y no invasivos medidos a lo largo de los 12 experimentos. Los resultados se agrupan según el efecto hemodinámico producido con cada una de las intervenciones. Se obtuvo un amplio rango de valores de la PAD media, con el objeto de caracterizar la precisión del método para estimar la DPLVD en diferentes condiciones hemodinámicas del llenado del VD.

En la Tabla 4-2 además de mostrar los valores de diferentes parámetros hemodinámicos como la PAD, la presión sistólica del VD o τ del VD, se recoge el valor de la DPLVD obtenida a partir del post-procesado de las imágenes DCMM del flujo de entrada en el VD.

En cuanto a los datos obtenidos a partir de la Ecocardiografía-Doppler, cabe destacar que el pico precoz de la DPLVD en situación basal fue 2,1 mm Hg (I.C 95%, 1,8-2,4), disminuyendo de manera significativa con la sobrecarga de volumen, la infusión de endotoxina y esmolol. Sin embargo, tras la administración de nitroglicerina, no se modificó de manera significativa. Aunque el objetivo del protocolo experimental no era caracterizar los cambios de la DPLVD con las intervenciones, sino validar su medida en un amplio rango de situaciones hemodinámicas, se objetivó que, pese a las intervenciones, el rango de valores de la DPLVD permaneció en un intervalo estrecho comprendido entre 1,5 y 2,5 mm Hg.

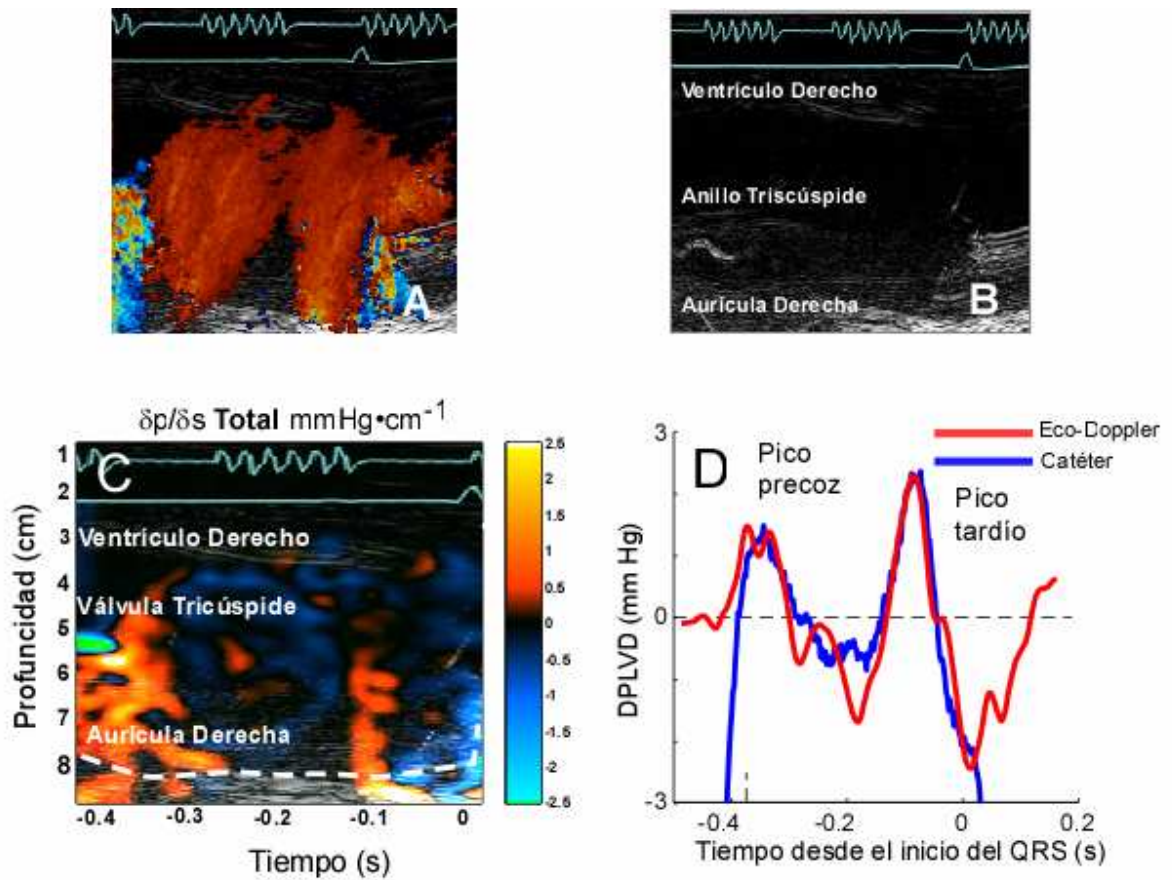


Figura 4-1. Ejemplo de uno de los latidos procedentes del protocolo experimental. En el panel A se representa una imagen cruda DCMM del flujo de entrada en el VD. El panel B muestra la misma imagen en escala de grises, de modo que se visualizan determinadas referencias anatómicas, como la válvula tricúspide. El mapa de gradiente de presión del llenado del VD se muestra en el panel C. A la derecha de la imagen la escala de color traduce el valor de presión de cada píxel en mmHg. Por último en el panel D se representan las curvas de la DPLVD obtenidas mediante los catéteres de alta fidelidad y mediante la integración espacial del mapa de gradiente de presión entre las posiciones de la aurícula derecha y el ventrículo derecho. Se evidencia una excelente correlación en este ejemplo entre los datos invasivos y no invasivos.

	Basal	Precarga		Postcarga	Relajación
		Nitroglicerina	Sobrecarga Volumen	Endotoxina	Esmolol
Número de latidos	129	29	159	179	121
Animales	12	5	7	3	9
Frecuencia cardiaca (min-1)	90 (84-96)	77 (71-83)*	70 (65-76)*	77 (71-83)*	74 (69-80)*
Tiempo de llenado (ms)	249 (213-285)	319 (278-359)*	364 (327-401)*	264 (225-303)	368 (331-404)*
Presión media AD (mm Hg)	6,1 (4,9-7,3)	5,1 (3,7-6,5)	12,1 (10,9-13,3)*	4,3 (2,9-5,6)*	8,3 (7,1-9,5)*
Presión diastólica mínima VD (mm Hg)	3,8 (2,5-5)	2,3 (0,9-3,7)*	8,9 (7,6-10,1)*	4,8 (3,4-6,2)*	5,8 (4,5-7)*
Presión telediastólica VD (mm Hg)	8,8 (7,5-10,1)	8,4 (6,9-9,9)	15,6 (14,3-16,9)*	8,0 (6,6-9,4)	11,1 (9,8-12,4)*
Presión sistólica pico VD (mm Hg)	33,8 (31,4-36,3)	31,4 (27,7-35,1)	38,1 (35,5-40,7)*	43,9 (40,8-46,9)*	32,3 (29,7-34,8)
dP/dt_{max} VD (mm Hg/s)	682 (584-779)	510 (388-632)*	522 (420-623)*	644 (533-755)	496 (396-596)*
Tau VD (ms)	58 (47-69)	56 (43-68)	84 (73-95)*	59 (47-71)	65 (54-76)*
-dP/dt_{min} VD (-1 * mm Hg/s)	425 (362-489)	428 (357-499)	365 (300-430)*	598 (530-665)*	376 (312-441)*
Pico precoz DPLVD (mm Hg)	2,1 (1,8-2,4)	2,2 (1,9-2,6)	1,8 (1,5-2,2)*	1,8 (1,5-2,2)*	1,7 (1,4-2,1)*

Tabla 4-2. Efectos de las intervenciones hemodinámicas en el protocolo experimental. Los valores muestran los efectos fijos estimados (95% intervalo de confianza) de los modelos lineales de efectos mixtos para medidas repetidas intra-animal. *P<0,05 vs basal.

En la Tabla 4-3 se muestra el acuerdo entre el nuevo método basado en ecocardiografía Doppler y el método invasivo de referencia (cateterismo cardiaco) para las medidas del pico precoz y del pico tardío de la DPLVD y de los tiempos a dichos picos. De una manera más visual, en el panel A de la Figura 4-2, se muestra el gráfico de correlación entre el pico precoz de la DPLVD obtenido a partir de los datos ecocardiográficos y de los micromanómetros ($n=617$). La concordancia entre ambas medidas es muy buena, tal y como lo demuestra el coeficiente de correlación intraclass R_{ic} 0,88. En el Panel B, el gráfico de Bland-Altman muestra el acuerdo entre ambas técnicas para la medida del pico precoz de la DPLVD.

	Error Absoluto (mm Hg o ms)	Error Relativo (%)	R_{ic}	Error estándar del estimador (mm Hg o ms)
Pico precoz DPLVD(mm Hg)	-0.1 ± 0.4	5 ± 22	0.88	0.34
Pico tardío DPLVD (mm Hg)	0.1 ± 0.4	-3 ± 23	0.78	0.41
Tiempo al Pico precoz (ms)	0 ± 19	0 ± 8	0.97	18
Tiempo al Pico tardío (ms)	2 ± 11	-3 ± 22	0.83	11

Tabla 4-3. Validación de las medidas de la DPLVD obtenidas de modo no invasivo. R_{ic} indica coeficiente de correlación intraclass.

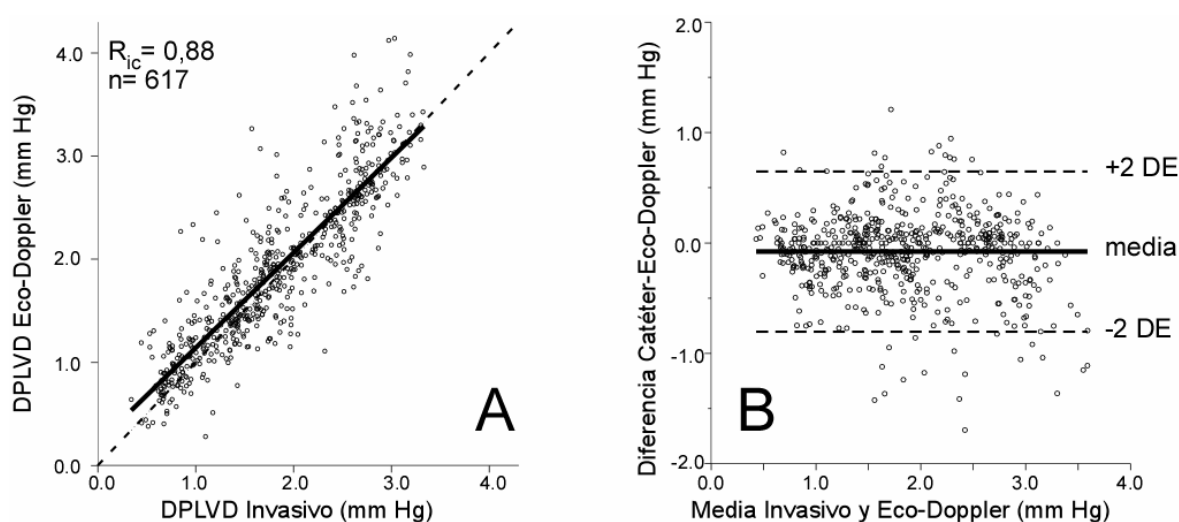


Figura 4-2. En el panel A se muestra el gráfico de correlación entre los datos invasivos y los no invasivos, En el panel B se muestra el gráfico de Bland-Altman que recoge el acuerdo entre las 2 técnicas para la medida del pico precoz de la DPLVD.

En la Figura 4-3, se representa la curva de la DPLVD total obtenida a partir del post-procesado de las imágenes DCMM así como los componentes inercial y convectivo. Prácticamente, la magnitud total de la DPLVD se debe al componente inercial, sin ninguna contribución de las fuerzas convectivas. También en este ejemplo se representa, la DPLVD obtenida a partir de los micromanómetros, mostrando un excelente acuerdo tanto en la magnitud como en la secuencia temporal entre los datos invasivos y ecocardiográficos.

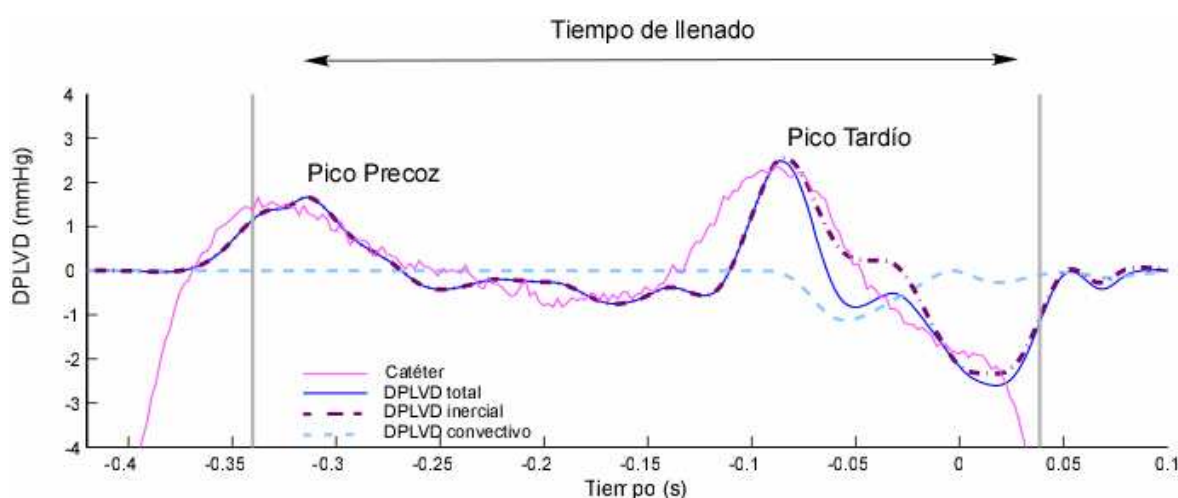


Figura 4-3. Ejemplo de las curvas de la DPLVD de uno de los latidos procedentes del protocolo experimental. Además de la DPLVD total, se muestran los componentes inercial y convectivo obtenidos a partir de los datos ecocardiográficos. También aparece representada la curva de la DPLVD obtenida a partir de los catéteres de alta fidelidad. Destaca la buena concordancia entre las medidas invasivas y las no invasivas.

4.1.2. DETERMINANTES HEMODINÁMICOS DE LA DPLVD.

Otro de los objetivos planteados en el diseño del protocolo experimental fue caracterizar los principales factores hemodinámicos determinantes de la DPLVD. De este modo, las variables incluidas para dicho análisis, fueron la PAD media, la constante de tiempo de relajación isovolumétrica (τ), la $(dp/dt)_{\min}$ y el tiempo de llenado. En el análisis univariante, tanto la PAD media como τ , se correlacionaron con el pico precoz de la

DPLVD (coeficiente de correlación intra-animal global $R=0,78$ ($p< 0,001$) y $R=0,76$ ($p< 0,05$) respectivamente). Al analizar la relación entre la PAD media y el pico precoz de la DPLVD, no se obtuvo una relación lineal sino que el modelo se ajustaba a una regresión cuadrática con una correlación moderada entre ambas variables, como se muestra en la Figura 4-4. Esto supuso un hallazgo inesperado, ya que cabría esperar una relación lineal, de modo que cuando se incrementara la PAD media, también lo haría el pico precoz de la DPLVD.

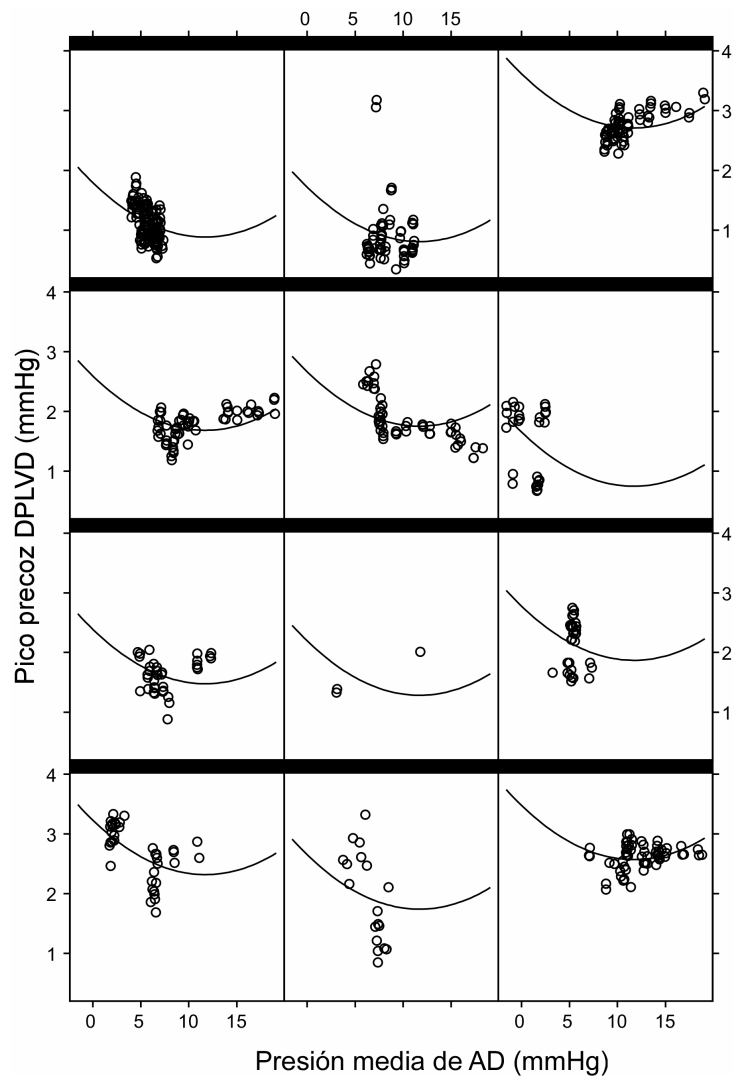


Figura 4-4. Correlación entre la PAD media y el pico precoz de la DPLVD. Se observa una relación cuadrática entre ambas variables.

En el análisis multivariante, se incluyeron los datos basales y los correspondientes a las intervenciones sobre la precarga y la relajación de VD. La PAD media y τ se correlacionaron con el pico precoz de la DPLVD, como se muestra en la Tabla 4-4. De acuerdo a la relación observada en la Figura 4-4, además de las variables mencionadas, también se introdujo la PAD media de forma no lineal (cuadrado de la PAD media).

Variable	Efecto fijo (I.C 95%)	p
PAD Media	- 0.08 (- 0.17a 0.01)	0.07
Cuadrado de PAD media	0.004 (0.001 a 0.008)	0.01
Constante Tiempo de Relajación Isovolumétrica (Tau)	-0.009 (- 0.016 a -0.004)	0.002
Intercepto	2.8 (2.1 a 3.5)	<0.0001

Tabla 4-4. Análisis multivariante de los principales factores hemodinámicos determinantes de la DPLVD. Datos del protocolo experimental correspondientes a las intervenciones sobre la precarga y la relajación.

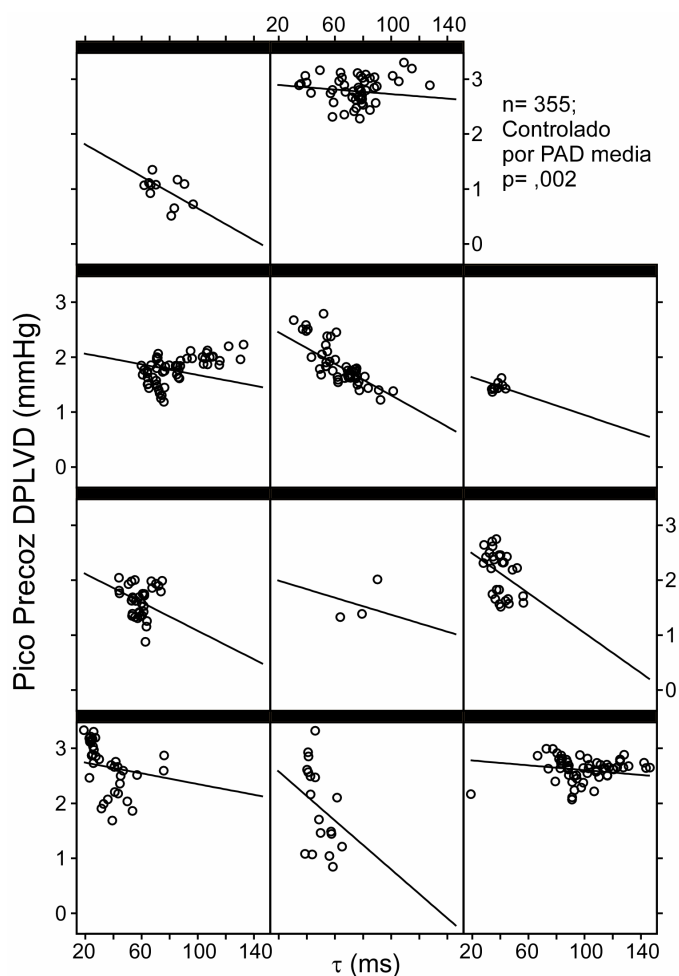


Figura 4-5. Correlación entre la constante de tiempo de relajación isovolumétrica y el pico precoz de la DPLVD. Se representan de manera individual los datos de cada animal en situación basal y tras intervenciones sobre la precarga y la relajación.

En la Figura 4-5 se representa la correlación lineal entre τ y el pico precoz de la DPLVD, controlado por la PAD media. Se utilizaron los latidos adquiridos en situación basal y tras intervenciones sobre la precarga y la relajación del VD, por ser precisamente la PAD media y τ los principales factores determinantes de la DPLVD. Según esta correlación, a medida que se prolonga la τ , es decir a medida que empeora la relajación del VD, disminuye la magnitud de la DPLVD. Se obtuvieron los mismos resultados cuando se introdujo en el modelo el pico precoz de la DPLVD obtenida de manera invasiva.

Los valores basales de la DPLVD media partir de los datos invasivos y no invasivos fueron 0,0 mm Hg (I.C 95%, -0,4 a 0,5) y -0,1 mm Hg (I.C 95%, -0,3 a 0,0), respectivamente, y estos valores no fueron significativamente diferentes de cero ($P=0,9$ y $P=0,1$, respectivamente para cada método) en situación basal o durante cualquiera de las intervenciones hemodinámicas ($P>0,09$ para todas).

4.2. ESTUDIOS CLÍNICOS.

En este apartado se resumen los resultados del grupo de los voluntarios sanos, de los pacientes con disfunción sistólica del VI y de sus sujetos control emparejados por edad y sexo.

4.2.1. OBTENCIÓN DEL VALOR FISIOLÓGICO DE LA DPLVD EN VOLUNTARIOS SANOS.

En cuanto a los efectos secundarios de las diferentes intervenciones hemodinámicas que se realizaron, cabe destacar, en la mayoría de los pacientes, la aparición de cefalea durante la administración de nitroglicerina IV. Uno de los voluntarios presentó un cuadro vagal, tras la administración de NTG I.V, con hipotensión arterial, bradicardia y sudoración, que se recuperó con la administración de volumen.

Se analizaron 427 latidos procedentes de 19 sujetos (los datos de uno de los voluntarios se excluyó por la mala calidad las imágenes DCMM). En la Tabla 4-5, se exponen los datos demográficos y clínicos. En cuanto a los efectos hemodinámicos observados tras las diferentes intervenciones farmacológicas se obtuvieron las siguientes respuestas: la FC disminuyó de manera significativa con la administración de esmolol y se incrementó, también significativamente tras la administración de atropina. Por otro lado, la PA disminuyó de manera significativa con la administración de nitroglicerina IV, de volumen y con la infusión de esmolol. La magnitud del efecto clínico de la disminución de la presión arterial con la infusión de volumen no es relevante, pese a la significación estadística.

	MCD	Sujetos control	Voluntarios sanos				
	Basal	Basal	Basal	Nitroglicerina	Volumen	Esmolol	Atropina
Edad (años)	66 ± 12	66 ± 10 ^{##}			28 ± 5		
Sexo (M;F)	15;6	15;6			8;11		
Peso (Kg)	70 ± 11	72 ± 10			66 ± 11		
Frecuencia cardiaca (lpm)	64 (59-70)	67 (61-73)	68 (63-72)	68 (64-73)	69 (65-73)	61 (57-65) [§]	89 (85-93) [§]
Presión arterial sistólica (mm Hg)	125 (115-135)	132 (122-142) ^{##}	115 (110-119)	99 (95-103) [§]	110 (106-115) [§]	99 (95-103) [§]	112 (108-117)
Presión arterial diastólica (mm Hg)	77 (71-84) ^{††}	80 (73-86) ^{##}	64 (60-67)	46 (43-50) [§]	56 (53-60) [§]	52 (48-55) [§]	59 (56-62) [§]
Tiempo de llenado (ms)	548 (368-729)	557 (478-637)	620 (553-687)	548 (480-617)	512 (444-580) [§]	614 (546-682)	362 (293-432) [§]
Tiempo de llenado relativo (%)	55 (35-75)	54 (42-67)	68 (61-75)	61 (54-68)	58 (51-65)	62 (55-69)	50 (43-58) [§]
Velocidad de la onda E (cm/s)	28 (25-32) ^{††}	31 (27-34) ^{##}	56 (52-60)	53 (49-57)	66 (61-70) [§]	53 (49-57)	62 (57-66) [§]
Datos de la Diferencia de Presión del llenado de VD							
Pico precoz DPLVD(mm Hg)	1.0 (0.8-1.2) ^{** ††}	1.4 (1.2-1.6) ^{##}	2.3 (2.0-2.6)	1.8 (1.6-2.1) [§]	2.6 (2.3-2.9) [§]	2.0 (1.7-2.3) [§]	2.6 (2.3-2.9) [§]
Pico tardío DPLVD (mm Hg)	0.5 (0.3-0.7) ^{** †}	1.2 (1.0-1.4) [#]	0.8 (0.6-0.9)	0.7 (0.5-0.9)	0.8 (0.7-1.0)	0.6 (0.4-0.8) [§]	1.0 (0.8-1.2) [§]
Pico inercial precoz DPLVD (mm Hg)	1.0 (0.8-1.2) ^{* ††}	1.4 (1.2-1.6) ^{##}	2.4 (2.1-2.7)	1.9 (1.6-2.2)	2.7 (2.4-3)	2 (1.7-2.3)	2.6 (2.3-2.9) [§]
Pico convectivo precoz DPLVD (mm Hg)	0.0 (-0.0-0.0)	0.0 (-0.1-0.0)	-0.1 (-0.1-0.0)	-0.1 (-0.1-0.0)	-0.1 (-0.1-0.0)	-0.1 (-0.1-0.0)	-0.1 (-0.1-0.0)
Tiempo al pico precoz DPLVD (% de llenado)	7 (5-10)	11 (7-14)	6 (5-8)	6 (4-8)	7 (6-9)	4 (3-6)	9 (7-11) [§]
Tiempo al pico tardío (% de llenado)	72 (68-76) [*]	79 (75-83) ^{##}	68 (65-71)	70 (67-73)	71 (68-74)	70 (68-73)	65 (62-68)
Tiempo al pico inercial precoz DPLVD (% de llenado)	7 (5-10)	11 (8-14) [#]	6 (5-8)	6 (4-8)	8 (6-9)	4 (3-6)	9 (7-11) [§]
Tiempo al pico convectivo precoz DPLVD (% de llenado)	11 (9-14) [†]	13 (10-16) [#]	7 (5-10)	8 (5-10)	11 (8-13) [§]	7 (4-9)	12 (9-14) [§]

Tabla 4-5. Datos del protocolo clínico (voluntarios sanos, pacientes con miocardiopatía dilatada y grupo control). Los datos se presentan como en la Tabla 4-2, teniendo en cuenta que se trata de medidas repetidas dentro de cada sujeto. MCD: miocardiopatía dilatada. * p<,05 y ** p<,01 MCD vs sujetos control. † p=,05, ‡ p<,0001 MCD vs voluntarios sanos en situación basal; #p ≤,05 y ##p<,001 sujetos control vs voluntarios sanos en situación basal; § p <,05, voluntarios sanos vs basal.

El pico precoz de la DPLVD fisiológica en situación basal fue 2.3 mmHg (I.C 95% 2.0-2.6). Como se muestra en la Figura 4-6 el pico precoz de la DPLVD se debe principalmente a fuerzas inerciales, con una escasa contribución de la aceleración convectiva. En el panel A se presenta la imagen DCMM del flujo de entrada en el VD, en el panel B la imagen en escala de grises y en el panel C el mapa de gradiente de presión del llenado del VD a lo largo del eje longitudinal del VD. En el panel D se muestran las curvas de la DPLVD total, inercial y convectiva en el momento del pico precoz de la DPLVD (línea blanca vertical en el panel C). En el eje de abscisas se representa la magnitud de la DPLVD y en el eje de ordenadas la profundidad, de modo que las posiciones más alejadas corresponden a la AD. El componente convectivo contribuye con signo positivo al total de la DPLVD, a medida que la sangre se acelera hacia la válvula tricúspide. Sin embargo, a nivel de los velos de la válvula (línea discontinua blanca en B y C), invierte su signo de modo que se opone al llenado del VD, como resultado de la desaceleración de la sangre en el interior del VD.

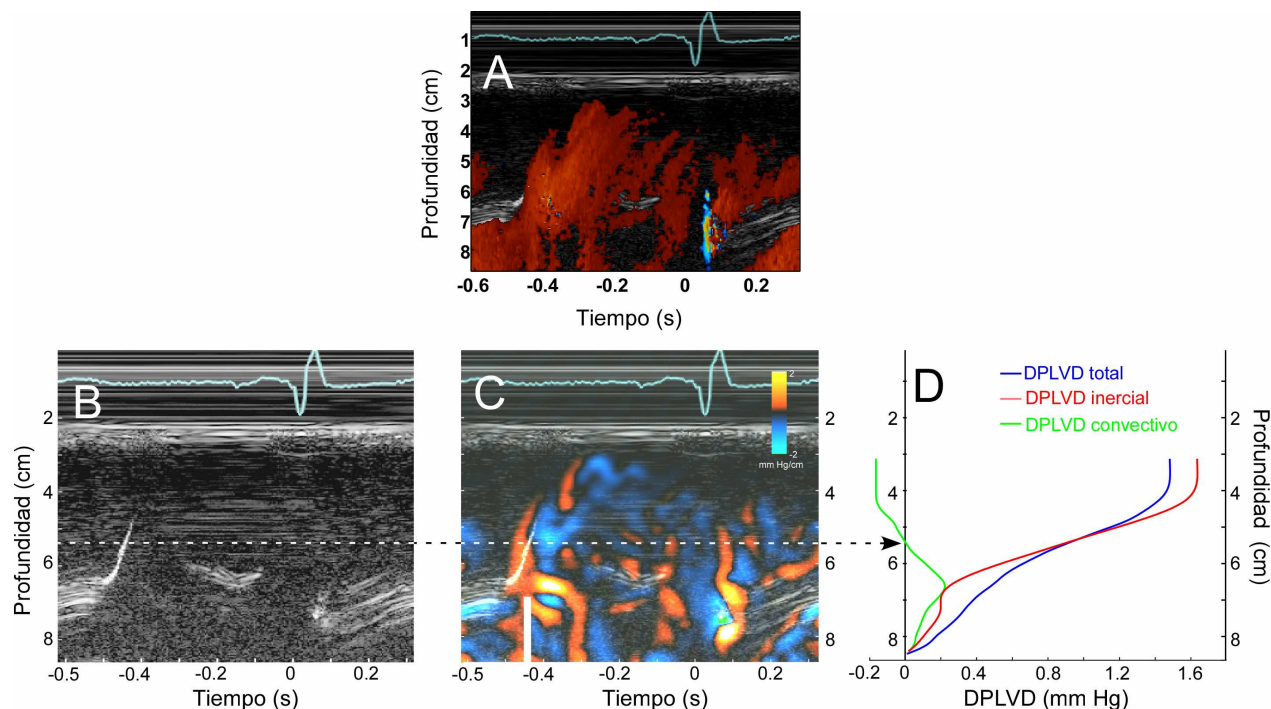


Figura 4-6. Análisis espacial de la generación de la DPLVD a lo largo del tracto de entrada del VD (para explicación ver texto).

La magnitud del pico tardío de la DPLVD en esta población, en situación basal fue 0,8 mm Hg (I.C 95% 0,6-0,9), lo que refleja la escasa contribución auricular desde el punto de vista cuantitativo en el llenado del VD.

Modificación de la DPLVD por las condiciones de carga y del estado de relajación de VD.

Como consecuencia de las distintas intervenciones farmacológicas, la magnitud del pico precoz de la DPLVD aumentó de manera significativa tras la administración de volumen y de atropina, mientras que disminuyó significativamente con la infusión de NTG y de esmolol. Pese a la significación estadística del análisis, la magnitud de los cambios fue pequeña, lo que pone de manifiesto la extraordinaria sensibilidad del método para detectar estas pequeñas diferencias. En la Figura 4-7, se muestran los diferentes mapas de gradientes de presión obtenidos en uno de los voluntarios en situación basal y tras las diferentes intervenciones farmacológicas (panel A-E), mientras que en el panel F se muestran las curvas del pico precoz de la DPLVD correspondientes a cada uno de los estadios. De manera similar a los resultados descritos en el protocolo experimental, el pico precoz de la DPLVD disminuyó tras la administración de esmolol y NTG y aumentó con la administración de volumen y atropina.

Tal y como se muestra en la Tabla 4-5, se analizaron también otros parámetros de la curva de la DPLVD. El pico tardío de la DPLVD disminuyó de manera significativa tras la administración de esmolol y aumentó significativamente tras 1 mg de atropina I.V. Desde un punto de vista cronológico, el pico precoz de la DPLVD se produjo antes durante las fases de volumen y atropina, sin embargo se produce más tarde en la fase de esmolol. En el caso del tiempo al pico tardío de la DPLVD, apenas se modificó en alguno de los estadios.

El pico inercial de la DPLVD se modificó de modo similar a la DPLVD total, aunque sólo en el caso de la atropina dicha modificación alcanzó la significación estadística. Por otro lado, el pico convectivo apenas contribuyó a la DPLVD total en las diferentes fases del protocolo clínico. Como sucede en situación basal, el pico precoz de la

DPLVD esencialmente se debió al componente inercial del mismo, con una escasa contribución del componente convectivo, resultante de los efectos opuestos de la aceleración inicial a medida que la sangre se acerca a la válvula tricúspide y la deceleración posterior en el interior del VD (Figura 4-6).

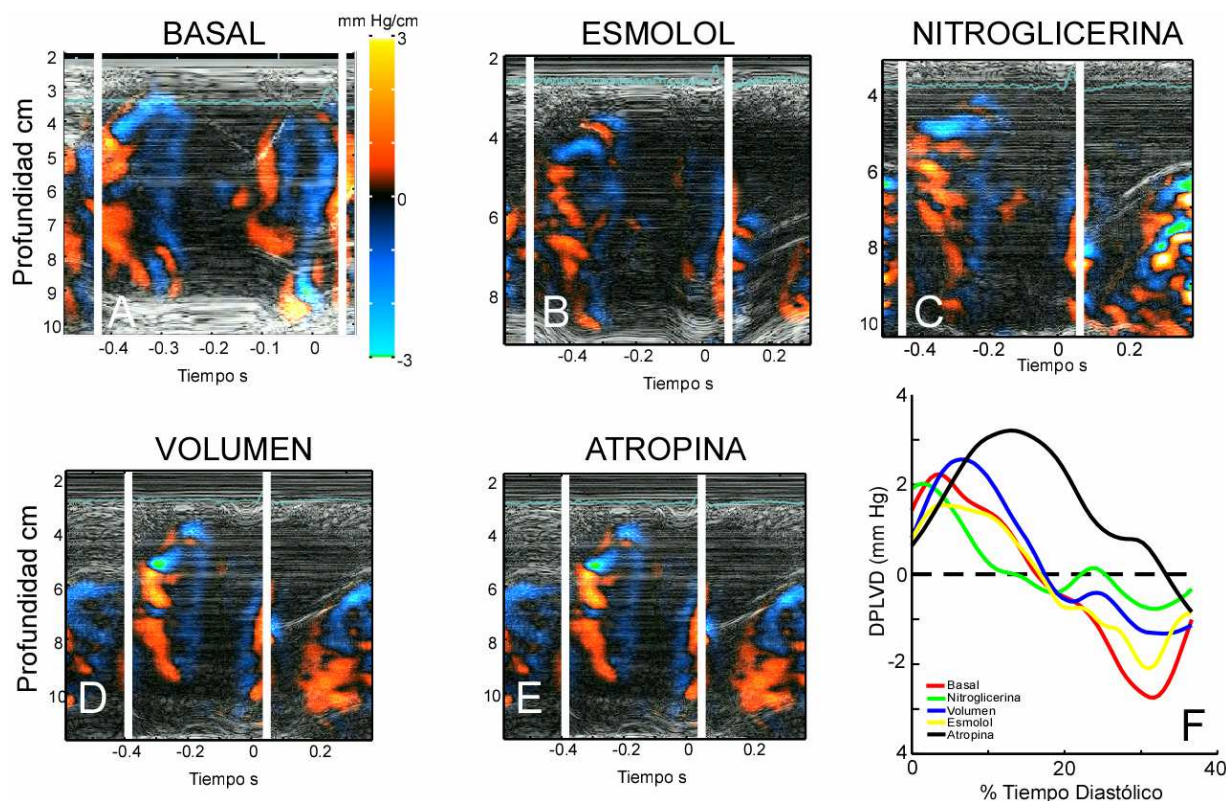


Figura 4-7. Ejemplo de uno de los voluntarios con los diferentes mapas de gradiente de presión del llenado ventricular derecho (panel A-E) En el panel F aparecen representadas las curvas del pico precoz de la DPLVD correspondientes a cada una de las fases.

4.2.2. PACIENTES CON MCD Y SUJETOS CONTROL.

Características de las poblaciones de estudio.

De los pacientes con MCD seleccionados (23) finalmente sólo se incluyeron en el análisis 21 de ellos, debido a la calidad subóptima de las imágenes ecocardiográficas de los sujetos excluidos. El volumen telediastólico fue de $148 \pm 48 \text{ cm}^3$ (calculado mediante

el método de Simpson) y la FEVI fue $0,35 \pm 0,10$. La etiología de la MCD era isquémica en 16 pacientes (71%) e idiopática en el resto (5 pacientes). La PSAP fue 38 ± 21 mm Hg. El TAPSE (“*tricuspid annular plane systolic excursion*” o *excursión sistólica del anillo tricúspide*) fue 16 ± 5 mm y en 7 pacientes se midió un TAPSE ≤ 14 mm, lo que sugería disfunción ventricular derecha. En 7 pacientes no se observó insuficiencia tricúspide, en 13 se cuantificó como ligera y moderada en 1. La PAD estimada a partir del diámetro de la vena cava inferior y de su variación con los movimientos inspiratorios fue de 5 a 10 mm Hg en todos los pacientes, excepto en uno, que se estimó entre 10-15 mm Hg.

Obtención del valor basal de la DPLVD.

En los pacientes con MCD y en los sujetos control, sólo se adquirieron las imágenes DCMM en situación basal. Los valores obtenidos se recogen en la Tabla 4-5; destacando que la magnitud del pico precoz de la DPLVD era menor en los sujetos con MCD que en los controles y a su vez, en los sujetos control era menor que en los voluntarios sanos (Tabla 4-5). De nuevo, la DPLVD total se debe en su totalidad al componente inercial, mientras que el componente convectivo es despreciable.

En la Figura 4-8 aparecen representados 3 ejemplos correspondientes las curvas de la DPLVD de uno de los pacientes con MCD y su control y uno de los voluntarios sanos.

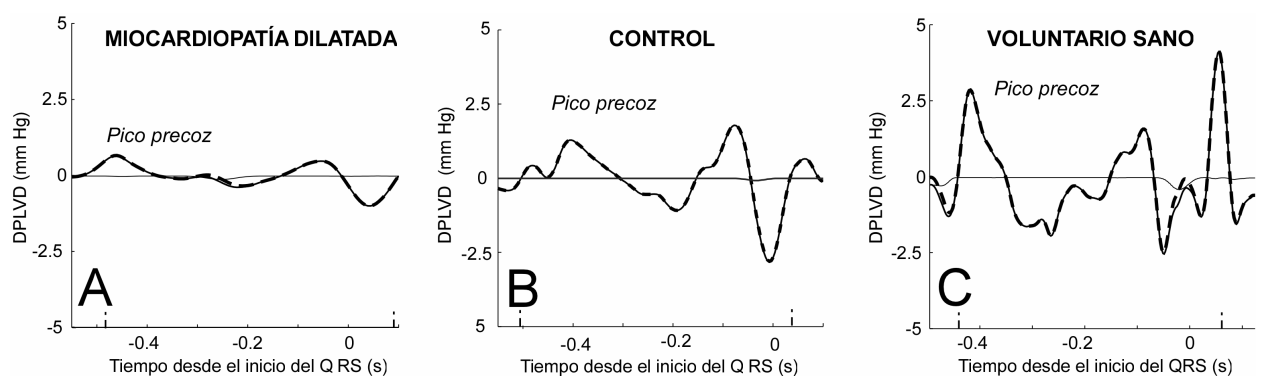


Figura 4-8. Ejemplo representativo de la curva de la DPLVD de un paciente con MCD (panel A), su control de 68 años de edad (panel B), y un voluntario de 26 años (panel C). La línea sólida gruesa representa la DPLVD total; las líneas discontinuas y la sólida fina, representan el componente inercial y convectivo, respectivamente.

Variables relacionadas con la DPLVD en el protocolo clínico.

Se analizó la correlación entre la velocidad de la onda E y el pico precoz de la DPLVD. Los cambios en la velocidad de la onda E siguieron a las variaciones producidas en la DPLVD, aunque la pendiente de esta relación es muy variable entre los sujetos como se representa en la Figura 4-9.

En los pacientes con MCD y en los sujetos control, la correlación entre el pico precoz de la DPLVD y el TAPSE (estimación semicuantitativa de la función sistólica del VD) fue $R = 0,3$ ($P = \text{NS}$).

Se analizó la correlación entre la edad y el pico precoz de la DPLVD en las poblaciones de voluntarios sanos y de sujetos control, existiendo una correlación negativa significativa entre ambas variables ($R = 0,48$, $P < 0,05$).

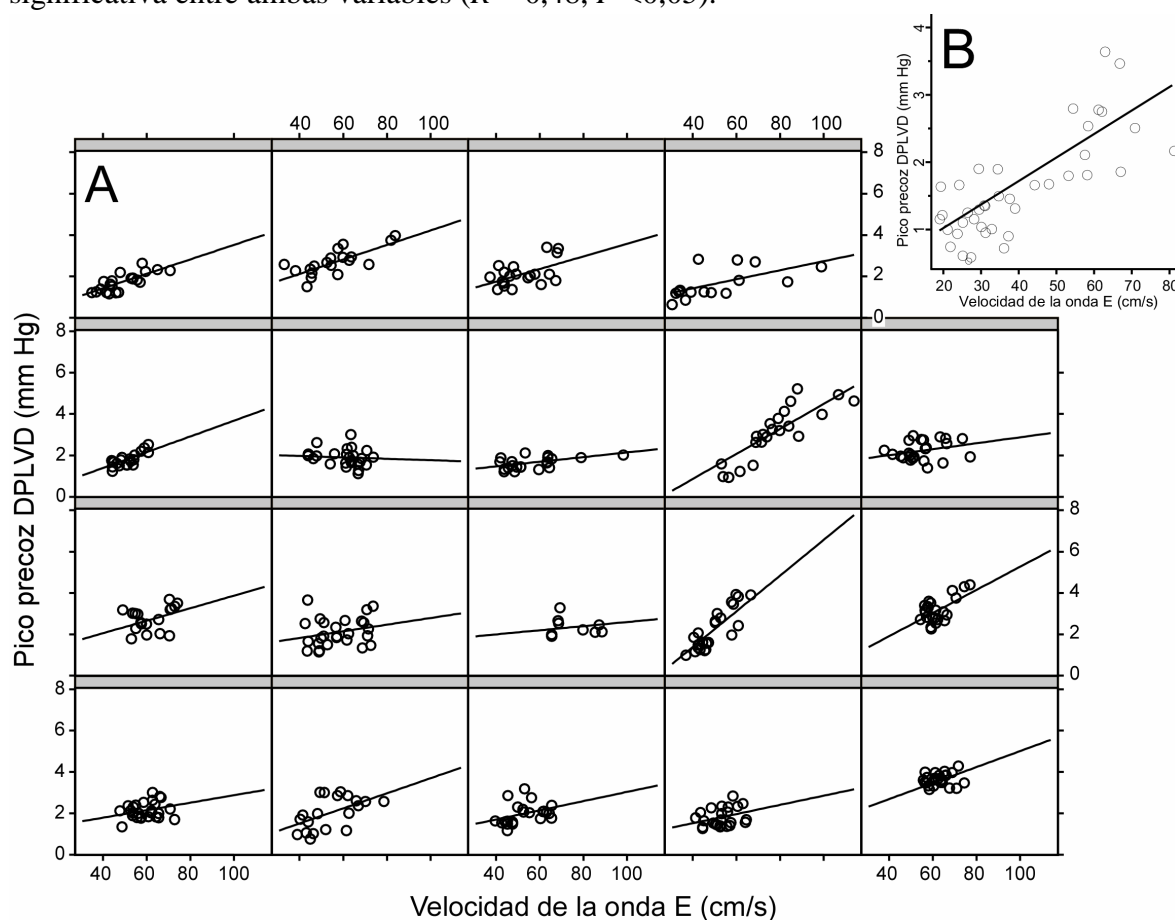


Figura 4-9. Correlación intrasujeto (en el panel A se representan las intervenciones en los voluntarios sanos) e intersujeto (en el panel B se representan los valores basales de todas las poblaciones) entre la velocidad de la onda E y el pico precoz de la DPLVD. Los coeficientes de correlación intra e inter sujeto son $R = 0,77$ y $R = 0,73$, respectivamente.

4.3. REPRODUCIBILIDAD DEL MÉTODO.

En el protocolo experimental la variabilidad latido-latido de la medida invasiva del pico precoz de la DPLVD fue de $0,0 \pm 0,2$ mm Hg ($0 \pm 12\%$).

En el protocolo clínico, se analizó la variabilidad intra, interobservador y latido-latido de la medida del pico precoz de la DPLVD. De este modo, la variabilidad intraobservador e interobservador obtenidas, fueron $0,0 \pm 0,1$ ($-1 \pm 6\%$) y $0,0 \pm 0,2$ mm Hg ($1 \pm 5\%$), respectivamente. Estos resultados traducen que se trata de un método robusto y reproducible, de modo que los resultados obtenidos a partir de la aplicación del método no son dependientes del operador.

La variabilidad latido-latido medida en el protocolo clínico fue $0,1 \pm 0,3$ mm Hg ($4 \pm 14\%$). La magnitud de la variabilidad latido-latido tanto del protocolo experimental como del protocolo clínico, es pequeña. Esto indica que el pico precoz de la DPLVD es reproducible en el tiempo y no varía pese a que varios latidos no consecutivos se seleccionen para el análisis (Tabla 4-6).

	VARIABILIDAD LATIDO-LATIDO (mmHg)	VARIABILIDAD INTRAOBSERVADOR (mmHg)	VARIABILIDAD INTEROBSERVADOR (mm Hg)
PROTOCOLO EXPERIMENTAL	$0,0 \pm 0,2$ ($0 \pm 12\%$)		
PROTOCOLO CLÍNICO	$0,1 \pm 0,3$ ($4 \pm 14\%$)	$0,0 \pm 0,1$ ($-1 \pm 6\%$)	$0,0 \pm 0,2$ ($1 \pm 5\%$)

Tabla 4-6. En esta tabla se muestran los resultados correspondientes al análisis de la reproducibilidad del método del protocolo experimental y del clínico.

5. DISCUSIÓN

La principal novedad del presente trabajo consiste en la aplicación de un método no invasivo para el cálculo de la fuerza impulsora que dirige el llenado del VD. Los resultados obtenidos proporcionan, por primera vez, la magnitud de la DPLVD en humanos, en condiciones fisiológicas y en presencia de disfunción sistólica del VI. Además, se demuestra la precisión y la factibilidad del método para la caracterización de la DPLVD en la práctica clínica, demostrando su aplicabilidad en sujetos con o sin cardiopatía estructural. Otro de los resultados más interesantes es caracterizar la estrecha dependencia de la DPLVD de la relajación del VD. La generación de la DPLVD está en relación con la capacidad de succión del VD, que es capaz de disminuir su presión por debajo de la PAD, independientemente de la transmisión de la presión intrapleuraleal y contribuye al llenado activo del VD. De esta manera, la DPLVD se puede emplear para estimar semicuantitativamente la función diastólica del VD. Así, el método propuesto parece una importante herramienta diagnóstica para la caracterización de algunas propiedades diastólicas del VD de modo no invasivo.

En el presente trabajo, la medida no invasiva de la DPLVD es validada experimentalmente en un modelo animal, mostrando una correlación excelente entre los datos ecocardiográficos y los hemodinámicos obtenidos a partir de catéteres de alta fidelidad. Los resultados del protocolo experimental permitieron evaluar la dependencia de la DPLVD de la precarga y de la relajación del VD. Caracterizamos la DPLVD en una población de voluntarios sanos en situación basal y tras modificaciones en la relajación, precarga y frecuencia cardíacas, lo que demostró una muy buena sensibilidad del método para los cambios inducidos por dichas intervenciones. En los otros dos protocolos clínicos, que incluyeron una población de sujetos con DSVI y una población de sujetos sanos emparejados por edad y sexo con los anteriores, se midió la DPLVD en situación basal, cuya magnitud era significativamente diferente y también comparándola con la DPLVD de los voluntarios sanos lo que se atribuyó a diferencias en la función diastólica del VD.

Esta tesis constituye una nueva aplicación de un método desarrollado por nuestro grupo para el cálculo de gradientes y diferencias de presión a partir de imágenes obtenidas

mediante DCMM, que ha proporcionado importantes aportaciones sobre la fisiología cardíaca.^{36, 165, 166, 224}

En este capítulo se discuten los principales resultados de los estudios experimentales y clínicos (Sección 5.1 y 5.2). Se revisan diferentes aspectos relacionados con la exactitud y la reproducibilidad del método. Además, se discuten los diferentes factores hemodinámicos determinantes de la DPLVD y la contribución relativa de cada uno de ellos. En la Sección 5.3 se señalan las principales limitaciones encontradas. Por último, se detallan las potenciales aplicaciones clínicas del nuevo método (Sección 5.4).

5.1. PRECISIÓN Y VALIDEZ DE LA DPLVD OBTENIDA MEDIANTE ECOCARDIOGRAFÍA-DOPPLER.

5.1.1. VALIDACIÓN EXPERIMENTAL.

La precisión para la medida de la DPLVD a partir del método desarrollado por nuestro grupo, mostró ser excelente, de la misma manera que ya había quedado demostrado para otras localizaciones intracardiacas.¹⁶⁵ En el caso del pico precoz de la DPLVD, el coeficiente de correlación intraclase entre las medidas invasivas a partir de los catéteres de alta fidelidad y las obtenidas mediante ecocardiografía-Doppler fue de R_{ic} 0.88, que muestra una excelente precisión de la técnica propuesta. Otros parámetros medidos como son el pico tardío, el tiempo al pico precoz o el tiempo al pico tardío, presentaron un buen acuerdo entre ambas técnicas. La correlación obtenida entre los datos ecocardiográficos y los catéteres fue menor para el pico tardío de la DPLVD, que es explicado por su menor magnitud, próxima al rango de resolución de los catéteres Millar.

La comparación de los resultados de este trabajo con otros datos disponibles en la literatura también confirma su validez. La única publicación sobre la medición de gradientes de presión en el VD mediante micromanómetros es aportada por Courtois y cols en un modelo experimental¹⁶³ (Figura 5-1). En este trabajo realizado en una población de 6 perros a tórax cerrado, se colocaron varios catéteres de alta fidelidad en diferentes localizaciones en el VD, en el ápex, tracto de entrada y tracto de salida del VD y en la porción media de la AD. Posteriormente, se midieron las diferencias de presión entre las diferentes posiciones del VD y la AD. La magnitud de la diferencia de presión entre la AD y el ápex del VD, que se correspondería con la DPLVD medida en este trabajo, es $1,6 \pm 0,5$ mm Hg, siendo un valor similar a nuestros resultados, aunque ligeramente inferior. Se debe a que este valor se obtiene como una diferencia de presión no simultánea entre la AD y la presión ventricular mínima en el ápex del VD, en lugar de la diferencia de presión instantánea como en nuestro caso.

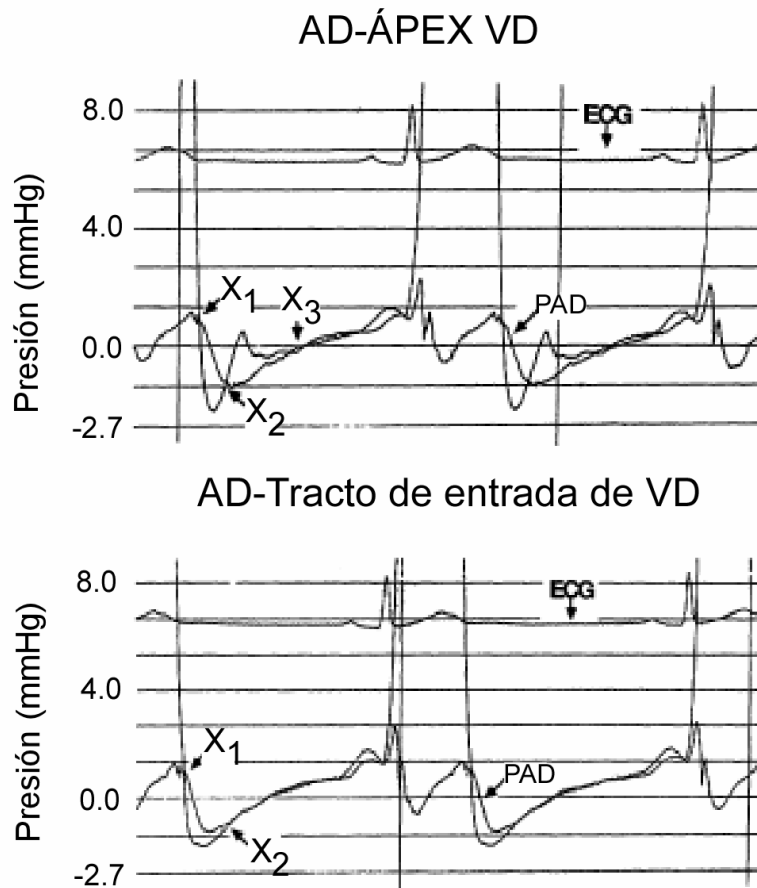


Figura 5-1. Panel superior: Registro de las presiones mediante micromanómetros entre la AD y el ápex del VD. La presión medida por Courtois es la diferencia de presión máxima entre X_1 y X_2 . Panel inferior: registro de las presiones entre la AD y el tracto de entrada del VD (región basal del VD). Modificado de ¹⁶³.

Por último, la DPLVD media calculada a partir de los datos invasivos y ecocardiográficos es la misma. Existen varios trabajos publicados en la década de los 60, en los que se realizaron procedimientos de cateterismo derecho empleando catéteres rellenos de fluido para la valoración de la presencia de estenosis tricúspide en pacientes con enfermedad valvular reumática.^{162, 225, 226} Cualquier diferencia media de presión (o “*gradiente medio transtricúspide*”) entre la AD y el ápex del VD > 1.9 mm Hg en reposo y > 2.6 mm Hg durante el ejercicio se estableció como diagnóstico de estenosis tricúspide.²²⁶ Posteriormente, se empezó a usar la Ecocardiografía-Doppler para cuantificar la diferencia media de la DPLVD mediante la ecuación simplificada de Bernoulli²²⁷ y se comparó con los estudios hemodinámicos obteniendo una aceptable correlación entre los datos ecocardiográficos y los invasivos.^{160, 161, 228, 229}

En presencia de una válvula tricúspide normal, sin datos de restricción y de acuerdo a nuestros resultados, la DLPVD media debe estar cercana a 0 mm Hg cuando se estima entre la AD y el ápex del VD. De hecho, cuando se calculó a partir de los datos invasivos, no invasivos y para cualquier estadio (en situación basal o tras intervenciones hemodinámicas o farmacológicas), la DPLVD media obtenida no fue significativamente diferente de 0 mm Hg. Aunque este hecho pueda parecer llamativo, tal y como se formula la ecuación de Euler, la media del componente inercial de la DPLVD es 0 por definición.²³⁰ Por tanto, este hallazgo procedente tanto de los datos invasivos como de los no invasivos confirma que las fuerzas inerciales son casi la única fuerza responsable del llenado del VD.

5.1.2. REPRODUCIBILIDAD DEL MÉTODO.

Se demostró una excelente reproducibilidad intra e interobservador en los 30 latidos seleccionados aleatoriamente del protocolo clínico. Estos resultados son similares a la reproducibilidad obtenida para otras localizaciones en trabajos previos de nuestro grupo. Para la medición de diversos parámetros de la curva de la DPIVS la reproducibilidad intra e interobservador fueron 0.1 ± 0.5 mmHg ($2 \pm 9\%$) y 0.2 ± 0.6 mmHg ($5 \pm 11\%$), respectivamente.¹⁶⁶ Estos datos validan la robustez del método para medir diferencias de presión a partir de imágenes DCMM en diferentes localizaciones intracardiacas.

5.2. BASES HEMODINÁMICAS DE LA DPLVD.

Los únicos trabajos previos dirigidos al estudio de la DPLVD como fuerza impulsora responsable del llenado del VD proceden de 2 estudios experimentales. En el trabajo publicado por Courtois en 1990,¹⁶³ se caracterizaron las diferencias regionales de presión en el interior del VD empleando catéteres de alta fidelidad. Estas diferencias de presión intraventriculares se relacionan con la capacidad del VD para producir un efecto de succión y contribuir activamente al llenado del VD. En el trabajo de Pasipoularides,²⁹ por el contrario, se caracterizaron los componentes inerciales y convectivos de los gradientes de presión intraventriculares derechos, obtenidos mediante un sistema de modelización y cálculo de dinámica de fluidos computacional a partir de datos geométricos adquiridos por ecocardiografía tridimensional.

Los principales determinantes hemodinámicos de la DPLVD, comentados en las secciones 5.2.2 y 5.2.3, nunca habían sido estudiados de manera sistemática previamente. Las referencias que se encuentran en la literatura asumen un comportamiento similar a la diferencia de presión transmitral. Sin embargo dadas las diferencias anatómicas y funcionales de ambos ventrículos, las fuerzas responsables del llenado de ambos ventrículos no deberían ser asimilables.

5.2.1. PAPEL DE LOS COMPONENTES INERCIAL Y CONVECTIVO DE LA DPLVD.

Los resultados de este trabajo demuestran por primera vez que, en condiciones fisiológicas, la DPLVD a través de una válvula tricúspide no restrictiva está causada predominantemente por fuerzas inerciales, con una escasa contribución del componente convectivo. Para el flujo intracardiaco en condiciones fisiológicas el efecto de la viscosidad es despreciable, por lo que las diferencias de presión intracardiacas resultan de la combinación de las fuerzas convectivas e inerciales. Sin embargo, cuando se produce una disminución en el área efectiva valvular, predominan las fuerzas convectivas y se puede estimar la diferencia de presión transvalvular mediante la aplicación de la ecuación simplificada de Bernoulli.

Pasipoularides y cols caracterizaron, en un modelo experimental con perros sometidos a sobrecarga de volumen la distribución del gradiente de presión intraventricular diastólico instantáneo del VD mediante cálculos obtenidos a partir de la dinámica de fluidos computacional y de ecocardiografía 3D.²⁹ Entre las conclusiones de este trabajo se analiza la contribución de los componentes inercial y convectivo del gradiente de presión intraventricular a lo largo del llenado del VD. En la parte ascendente de la onda E (que representa la fase de llenado rápido del VD), el gradiente de presión intraventricular total es la suma algebraica de la disminución de la presión secundaria a la aceleración inercial o local y el aumento de presión secundario a la deceleración convectiva. En el pico de la onda E, el componente de la aceleración local se hace cero (como se deriva de la ecuación de Euler) y el gradiente de presión total es, únicamente, convectivo. En la parte descendente de la onda E, el gradiente de presión total es la suma del aumento de la presión producida por las deceleraciones inercial y convectiva (Figura 5-2).

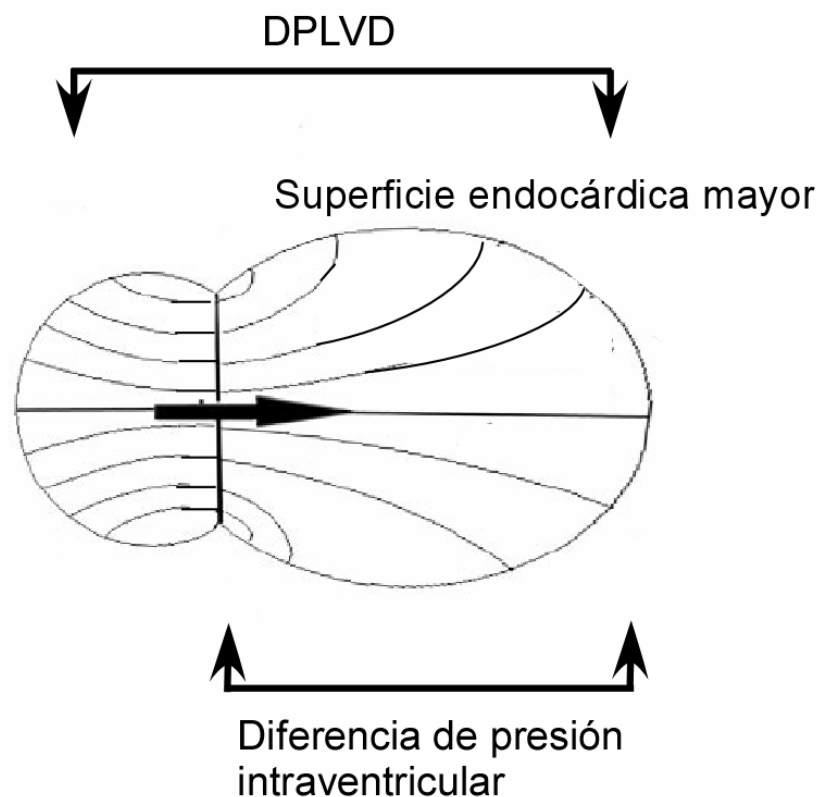


Figura 5-2. Durante la fase ascendente de la onda E, el flujo es confluyente entre el endocardio auricular y el orificio tricúspide y divergente entre éste último y las paredes ventriculares. De modo que además de la aceleración inercial existe aceleración convectiva hasta el orificio valvular tricúspide y a partir de él, deceleración convectiva. Modificado de ²⁹

Cuando se dilata el VD, se produce una desproporción ventriculoanular entre la superficie endocárdica y el orificio valvular de entrada, lo que supone un aumento en la deceleración convectiva, que se opone al llenado del VD en las fases iniciales de la diástole. Este fenómeno también se ha comprobado para el VI³⁶ y se ha reconocido como un mecanismo de disfunción diastólica en pacientes con DSVI.²³¹

Al realizar un análisis en el dominio espacial de la generación de la DPLVD en uno de los voluntarios sanos del protocolo clínico, los resultados fueron similares a los hallazgos del trabajo de Pasipoularides.²⁹ En la Figura 4-6 se representa gráficamente la distribución espacial de la DPLVD total y sus componentes inercial y convectivo, en un momento determinado del llenado del VD (antes del pico de la onda E). Desde la AD alta al ápex del VD el flujo experimenta inicialmente una fase de aceleración convectiva como resultado del estrechamiento geométrico del flujo a lo largo del tracto de entrada del VD. Antes de atravesar la válvula tricúspide, la DPLVD es la suma algebraica de la aceleración inercial o local y de la aceleración convectiva. Una vez que el flujo de entrada en el VD atraviesa la válvula tricúspide y a medida el flujo del llenado se separa de los velos valvulares, el área de sección del VD aumenta rápidamente hasta alcanzar el diámetro transversal mayor del VD. En consecuencia, el componente convectivo intraventricular de la DPLVD invierte su signo, lo que supone que existe una deceleración convectiva que se opone al llenado (el mismo fenómeno descrito por Pasipoularides). En este sentido, al medir la DPLVD total (desde la AD alta hasta el ápex del VD), la fase positiva y negativa del componente convectivo se anulan y, por ello, la contribución total a la DPLVD del componente convectivo es cercana a cero, quedando únicamente representada por el componente de aceleración inercial. Principalmente, la escasa contribución del componente convectivo al llenado del VD, se debe por un lado a la forma en “*reloj de arena*” del tracto de entrada del VD y, por otro lado, a la baja magnitud de las presiones y de la velocidad durante el llenado del VD.

5.2.2. DEPENDENCIA DE LA PRECARGA Y DE LA RELAJACIÓN DE LA DPLVD.

Por analogía con el VI se esperaría que la DPLVD dependiera de factores como la PAD en el momento de la apertura de la válvula tricúspide, la relajación del VD, la resistencia al flujo del aparato valvular tricúspide y la complianza neta de la AD y el VD²²⁷. Sin embargo hasta el momento actual no se había analizado la contribución relativa de cada uno de estos factores.

Clásicamente la PAD se ha considerado como uno de los principales factores que regulan la fuerza de llenado del VD, de modo que se asume que la relación es lineal, si aumenta la PAD lo haría en paralelo la diferencia de presión de llenado y viceversa. Este mecanismo se ha establecido por analogía con el VI, asumiendo que la presión de la aurícula izquierda (PAI) es el principal determinante que regula la diferencia de presión del llenado del VI (*"diferencia de presión transmitral"*). En la literatura existen varios modelos, experimentales o clínicos, en los que se caracterizan los factores hemodinámicos determinantes del flujo transmitral. En la mayoría, se correlacionan la relajación del VI o la PAI con el pico E del flujo transmitral, como variable surrogada de la diferencia de presión transmitral sobre todo en los estudios clínicos no invasivos.²³²⁻²³⁵ Incluso al medir la diferencia de presión transmitral en humanos usando un abordaje invasivo, se ha empleado una diferencia de presión no instantánea²³³ correlacionando la velocidad de la onda E del flujo transmitral con la diferencia entre la presión capilar pulmonar (o PCP) y la presión ventricular mínima del VI, haciéndola equivalente a la diferencia de presión transmitral. En el análisis multivariante de los principales determinantes fisiológicos de la velocidad del pico de la onda E del flujo transmitral, el coeficiente de correlación mejora sensiblemente cuando se introducen en el modelo τ y la PCP. Por tanto, se establece que la diferencia de presión transmitral depende de la interrelación de varios factores, siendo los más importantes la PCP y la relajación del VI, caracterizada mediante τ . Sin embargo, desde un punto de vista fisiológico, la diferencia entre la PCP y la P ventricular mínima no es equivalente a la diferencia de presión transmitral y, en sentido estricto, no representa la verdadera fuerza de llenado del VI.

Por tanto, a través de los resultados de estos trabajos, queda demostrado, tanto en

modelos experimentales como en estudios clínicos, que la diferencia de presión del llenado del VI, asimilada frecuentemente como el pico de la velocidad de la onda E del flujo transmitral, depende tanto de la precarga como de la relajación del VI, aunque no se analiza en ninguno de ellos la contribución relativa de cada uno de estos factores.

Sin embargo, no se han realizado con anterioridad estudios experimentales o clínicos en los que se analicen los factores hemodinámicos determinantes de la fuerza del llenado del VD. Asumiendo los datos conocidos para el VI, debería depender de la PAD y de la relajación del VD. Según los resultados de este trabajo, en el análisis univariante se obtuvo una relación lineal significativa entre la DPLVD y τ , pero una relación cuadrática entre la PAD media y la DPLVD (ver Figura 3-4). Por ello, en el análisis multivariante se introdujeron únicamente los datos procedentes de las intervenciones del protocolo experimental dirigidas a modificar la relajación y la precarga. Uno de los resultados más destacables de este trabajo fue la demostración experimental de que la DPLVD depende de la constante tiempo de relajación ventricular, τ , y de la PAD, con una mayor contribución relativa de τ . En este sentido, en trabajos previos se ha demostrado la capacidad de succión del VD,^{31, 236, 237} la presión del VD disminuye durante el inicio de la fase de llenado rápido de la diástole, independientemente de la contribución ejercida por la AD.

En cuanto a la correlación de la DPLVD con el pico de velocidad de la onda E del flujo de entrada en el VD, se demostró una asociación significativa entre ambos en el grupo de voluntarios sanos. Cuando se analizó la correlación intrasujeto, como se muestra en la Figura 4-9, la pendiente de esta relación fue muy variable entre los sujetos. La velocidad del pico de la onda E del flujo de entrada del VD no caracteriza con precisión la fuerza de llenado del VD y, por tanto, no se puede admitir como una medida indirecta.

5.2.3. IMPORTANCIA DE LA RELAJACIÓN EN EL LLENADO DEL VENTRÍCULO DERECHO.

Según los resultados de este trabajo la relajación del VD y su funcionamiento como una bomba de succión son determinantes para el llenado ventricular. Durante la fase de llenado rápido el VD actúa como una bomba aspirativa capaz de disminuir la presión

intraventricular pese a que su volumen aumenta.^{31, 236, 237} Este fenómeno no está mediado por la transmisión de la presión intrapleurale negativa durante el ciclo respiratorio,²³⁷ sino que se trata de un proceso activo. La energía potencial almacenada durante la sístole, como consecuencia de la deformación de la titina de la pared del ventrículo se libera como energía cinética durante la diástole.⁷⁹ Como consecuencia de este retroceso elástico se generan gradientes de presión intraventriculares diastólicos, responsables del llenado rápido, independientemente de la presión ejercida por la AD.^{79, 82} Estos gradientes de presión intraventriculares únicamente se pueden medir con micromanómetros¹⁶³ o sistemas complejos de cálculo de dinámica de fluidos computacional y de ecocardiografía 3D.²⁹ Recientemente la succión diastólica en el VD se ha caracterizado a través del análisis de intensidad de ondas (WIA “*wave intensity analysis*”).²³⁶ Mediante el empleo de cristales de sonomicrometría para calcular el volumen ventricular, micromanómetros de alta fidelidad en la AD, el VD y la arteria pulmonar y un flujómetro en la arteria pulmonar, se puede medir la energía asociada con la relajación del VD, expresada como $I_{w..}$. En la Figura 5-3 se representa el análisis de intensidad de ondas típico de un ciclo cardiaco. Durante la relajación, el VD genera una onda expansiva de retroceso (área sombreada en la Figura), que se inicia en el momento en el que la presión sistólica del VD empieza a disminuir. Esta onda de retroceso (o energía de aspiración) tiene dos componentes, el primero que por un lado decelera e invierte la columna de sangre en el tracto de salida del VD y el otro componente que acelera la sangre en el tracto de entrada del VD durante la fase de llenado precoz. Este segundo componente que tiene lugar cuando la válvula tricúspide se ha abierto y finaliza cuando el VD alcanza el valor mínimo de presión se equipararía con la succión diastólica (I_{w-DS}). La I_{w-DS} se correlaciona de manera significativa e inversa con un índice de relajación ventricular (similar a τ), τ' , de modo que cuando τ' disminuye, I_{w-DS} aumenta. Nuestros resultados mostraron una correlación lineal e inversa entre τ y la DPLVD (Figura 4-5). Cuando empeora la relajación del ventrículo, representado por un alargamiento de τ , la DPLVD disminuye.

Aunque se trata de dos fenómenos físicos distintos, en un caso se mide energía y en el otro la presión, probablemente ambas caracterizan el mismo fenómeno. Durante la fase de llenado precoz, el VD es capaz de disminuir la presión intracavitaria por debajo del valor de la PAD a pesar de que su volumen comience a aumentar. Precisamente, el hecho de que el valor fisiológico de la DPLVD sea menor que en el caso del VI (típicamente en

el rango de 3.5-4 mm Hg) es posiblemente debido en parte a la relajación más lenta del VD en comparación con el VI.

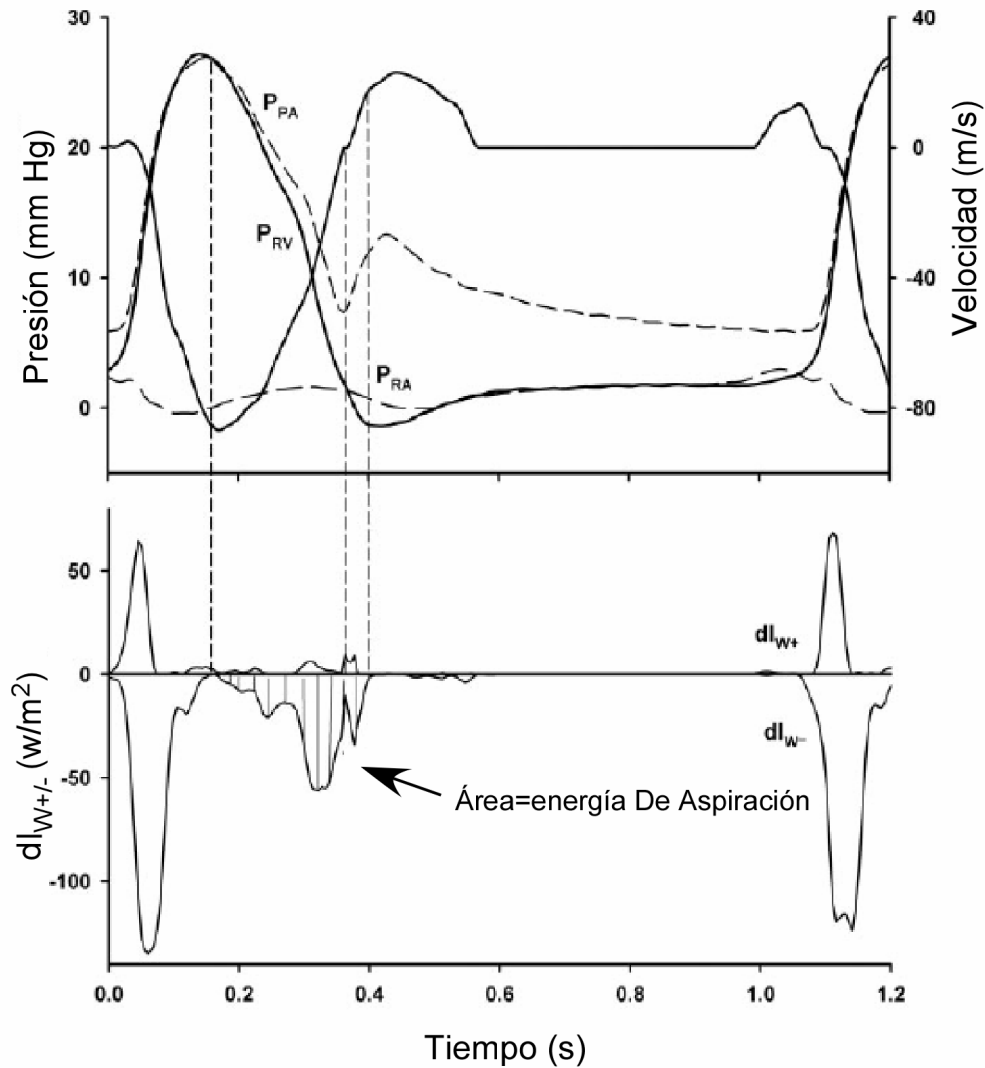


Figura 5-3. Análisis de la intensidad de onda típico de un ciclo cardiaco correspondiente al lado derecho. En la parte superior se representa la P_{PA} , presión de arteria pulmonar, la P_{RA} , presión de aurícula derecha y la P_{RV} , presión de ventrículo derecho y la velocidad del flujo transtricúspide. En el panel inferior se representa el análisis de intensidad de onda. El área sombreada representa la energía de aspiración, que por un lado decelera la sangre en la arteria pulmonar y por otro lado acelera la sangre en el tracto de entrada de VD durante la fase de llenado rápido. Este último equivaldría a I_{w-DS} . Modificado de ²³⁶.

Como se ha comentado previamente algunos resultados de este trabajo enfatizan la importancia de la relajación del VD para su llenado. En primer lugar, el valor de la DPLVD en los pacientes con MCD fue un 30% menor que los sujetos control y a su vez, éstos presentaron un valor medio de la DPLVD un 40% menor que los voluntarios sanos. En la mayoría de los individuos del protocolo clínico, la PAD estimada, aunque se trata de una estimación indirecta basado en el diámetro de la vena cava inferior y su variación con la respiración, se encontraba dentro de los valores normales (0-5 mmHg). Por tanto, la DPLVD medida para cada uno de los grupos del protocolo clínico representaría diferencias en la función diastólica del VD.

En segundo lugar la infusión de esmolol, tanto en el protocolo experimental como en los voluntarios sanos del protocolo clínico, dirigida fundamentalmente a la modificación del estado lusotrópico produjo una reducción significativa en la magnitud de la DPLVD. Este efecto no sería posible si la DPLVD se regulase de manera única por la PAD. Tampoco puede asumirse que se deba exclusivamente a la disminución en la frecuencia cardíaca, ya que la bradicardización tras la administración de esmolol es proporcionalmente menor a la taquicardización tras la administración de atropina.

Por último, en el análisis multivariante de los factores determinantes de la DPLVD (Tabla 4-4), se demuestra que con τ la correlación es más significativa con que con la PAD media.

5.3. LIMITACIONES.

La principal limitación de este trabajo fue la dificultad para el análisis de algunas de las imágenes DCMM del flujo de entrada en el VD adquiridas tanto del protocolo experimental como del clínico, debido a su calidad subóptima. Aunque su influencia es significativamente menor, existen otros factores que también pueden influir en la interpretación de los resultados como es el efecto de la respiración o del pericardio. Por último, la magnitud de la DPLVD, a diferencia del gradiente transmitral, se halla en el rango de resolución de los catéteres Millar.

5.3.1. FACTIBILIDAD.

En el protocolo experimental se analizaron un total de 1.043 latidos, aunque finalmente sólo se incluyeron en el análisis el 59%, es decir, 617 latidos.

Con respecto al protocolo clínico, en los voluntarios sanos se incluyeron 20 pacientes y se analizaron las imágenes procedentes de 19, excluyendo las imágenes de uno de ellos por ser inadecuadas para el post-procesado. También en el grupo de pacientes con MCD como en sus controles, se excluyeron las imágenes de dos sujetos en cada grupo por no ser idóneas para el análisis.

La mayoría de las imágenes DCMM excluidas del análisis se debe a su calidad subóptima causada por una deficiente alineación del cursor con la línea del flujo de entrada en el VD. El flujo de entrada en el VD a diferencia del flujo de entrada en el VI, sigue una trayectoria más curvilínea por lo que en algunos casos, es difícil alinearse con el cursor del Modo-M. Dada la posición más anterior del VD en el tórax, el plano apical 4C no suele ser el más adecuado para la adquisición de las imágenes.

El flujo en el interior del VI no es unidireccional, sino que se ha demostrado que existen componentes de la velocidad de la sangre en las tres dimensiones del espacio.^{238,239} Medidas planares obtenidas mediante RM y contraste de fase han demostrado la complejidad, la asimetría y el quiralismo de los flujos intraventriculares.^{238,239} Por este motivo, cualquier aproximación unidimensional para la caracterización de los flujos intraventriculares o transvalvulares puede resultar incompleta o inexacta en mayor o

menor medida.

Sin embargo, este método basado en una aproximación unidimensional del flujo intracardiaco²⁴⁰ ha permitido profundizar en el conocimiento de las bases mecánicas del llenado ventricular en otras localizaciones intracardiacas.^{231, 241} Recientemente, nuestro grupo ha desarrollado un método original para obtener el mapa bidimensional de la distribución de la velocidad intraventricular a partir de secuencias de ecocardiografía-Doppler color bidimensional.^{242, 243} Combinada con un algoritmo de reconstrucción de la resolución temporal, esta herramienta permite visualizar el mapa bidimensional de los flujos intracardiacos con una resolución espacial excelente. Una vez obtenido el mapa de velocidades 2D se podrían estimar de los gradientes bidimensionales de presión intraventricular utilizando las ecuaciones de conservación de cantidad de movimiento del flujo.

En el protocolo experimental se adquirieron las imágenes, como se ha comentado en los Métodos mediante una incisión abdominal subxifoidea, sin abrir la cavidad torácica, para mantener una similitud fisiológica con el protocolo clínico. Como se demostró experimentalmente, la presión negativa del VD medida mediante micromanómetros durante la espiración no está determinada principalmente por la transmisión de la presión intrapleurar negativa, sino que representa el fenómeno de succión diastólica ejercido por el VD.^{31, 237} No obstante, la presión diastólica del VD fue inferior (más negativa) en los perros en los que se mantenía la integridad de la caja torácica. Por este motivo, se decidió realizar un modelo experimental a tórax cerrado.

Ocasionalmente la presencia de insuficiencia tricúspide (IT) significativa, producida mecánicamente por la inserción del catéter de alta fidelidad en el VD, fue otra de las causas de calidad deficiente en algunas de las secuencias de DCMM excluidas del análisis. La presencia de IT interfería en el postprocesado de las imágenes, básicamente en el “dealiasing”, sobre todo en la estimación del componente inercial de la DPLVD, debido al “efecto borde” tal y como se representa y se explica en la Figura 5-4. Por ello, el gradiente precoz y la DPLVD precoz se sobreestimaron. No se podría considerar que la presencia de IT fuera una causa de inaplicabilidad del método, excepto cuando su trayectoria estuviera en la misma línea de flujo que el DCMM del flujo de entrada en el VD.

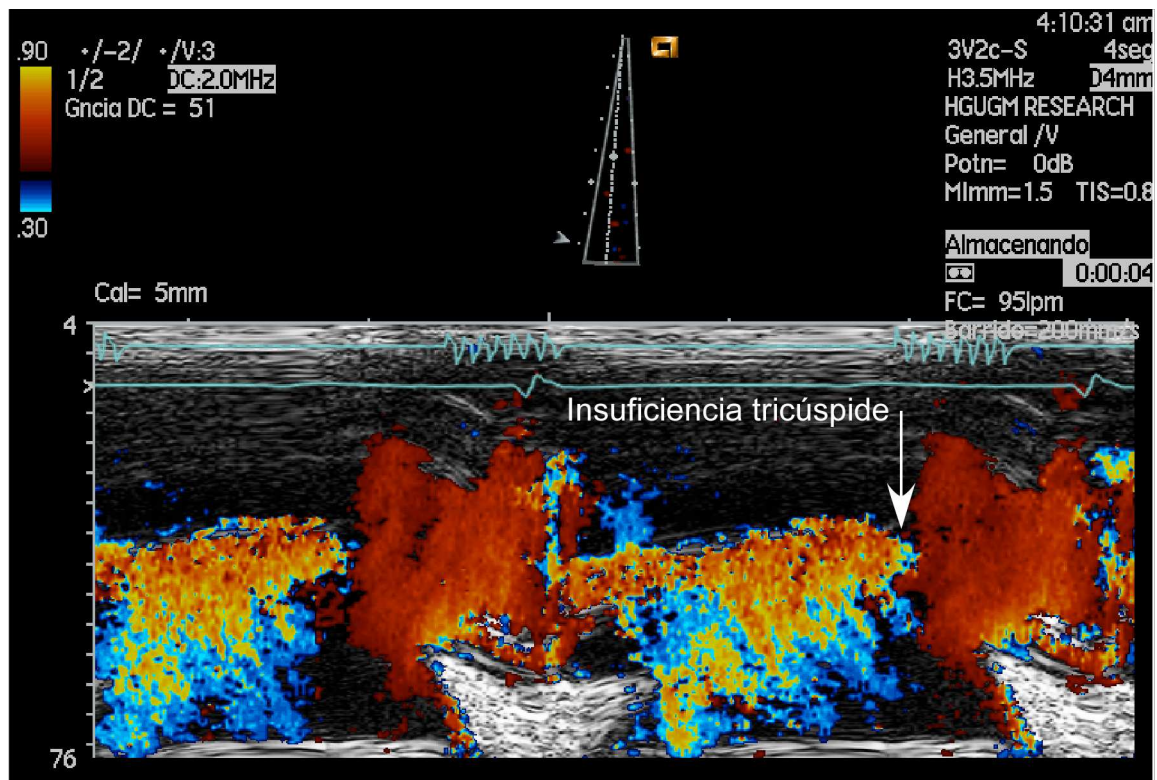


Figura 5-4. En este ejemplo DCMM del flujo de entrada en el VD procedente del protocolo experimental, la insuficiencia tricúspide representada por el flujo azul y amarillo y señalado por la flecha blanca, se mezcla con el flujo rojo que representa el flujo de entrada en el VD. Al realizar el “dealiasing”, el “salto” de la velocidad del flujo de la IT al flujo rojo de entrada en el VD se traduce en una sobreestimación del componente inercial de la DPLVD.

En el protocolo clínico, el plano elegido para adquirir el DCMM del flujo de entrada en el VD es un plano paraesternal modificado, a nivel del 4-5° espacio intercostal izquierdo. En la Figura 5-5, se puede observar la diferente alineación con el cursor para seguir la trayectoria del flujo en un plano apical 4C vs un plano paraesternal modificado. Una incorrecta alineación se traduce en una infraestimación de la velocidad del flujo de llenado del VD, y por ende de la DPLVD.

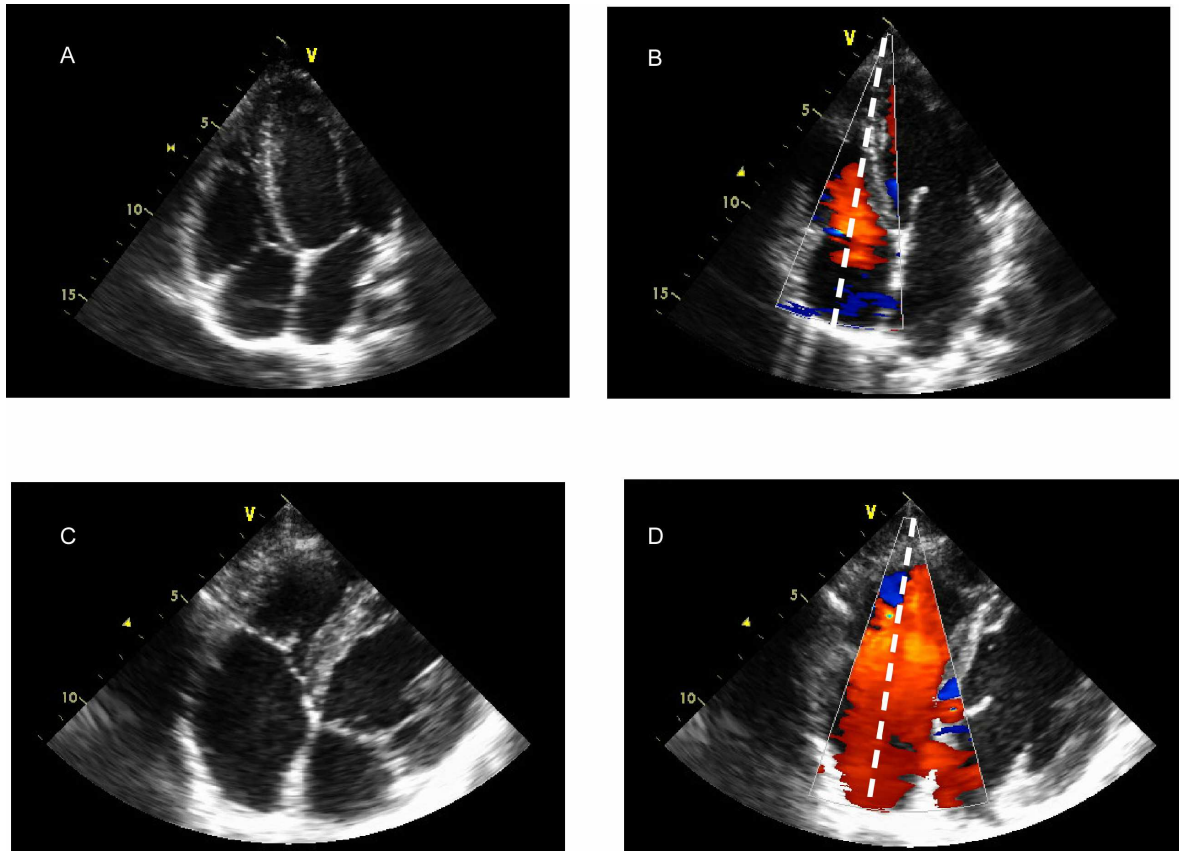


Figura 5-5. En el panel A se representa el plano apical 4C y en el panel B el flujo de entrada en el VD en rojo. La línea discontinua blanca corresponde a la trayectoria del cursor del modo-M. El panel C corresponde a un plano parasternal derecho modificado y en el panel D la trayectoria del cursor del Modo-M, se alinea de manera más exacta con el flujo.

No existe en la literatura ningún trabajo que describa el error de la medida de la DPLVD como consecuencia de una incorrecta alineación con la trayectoria del flujo. Sin embargo, si existen datos para el cálculo de la DPIVD transmitral mediante DCMM.¹⁹³ Para ello, se realizó una simulación numérica a partir de un modelo de flujo transmitral simplificado y axi-simétrico construido con elementos finitos. La DPIVD simulada con este modelo mostró un error medio de 0,18 mmHg cuando el ángulo era inferior a 20 grados, pero, cuando el ángulo de interrogación era superior a 30 grados el error aumentaba por encima de 1,0 mmHg. El error medio se mantuvo por debajo de 0,26 mmHg cuando el desplazamiento estaba situado dentro del 60% central del anillo mitral.¹⁹³

En un trabajo previo de nuestro grupo,¹⁶⁶ se calculó el error de medida de la DPIVS_{máx} del VI relacionado con el ángulo de interrogación y el desplazamiento coaxial en el TSVI. Para ello, se realizó una reconstrucción tridimensional de la velocidad del flujo

eyectivo a lo largo del tiempo (3D+T+velocidad) en un voluntario sano. En el post-procesado, se fueron calculando las diferentes DPIVS variando el ángulo de interrogación y el desplazamiento del centro del TSVI y luego se calculó la diferencia absoluta con respecto a la DPIVS de referencia. Un ángulo de ± 35 grados en cualquier dirección del espacio, se asoció con un error entre -0,2 y -0,6 mm Hg (I.C 95%). Igualmente, un desplazamiento en paralelo de $\pm 0,5$ cm desde la línea central produce un error medio de 0,2 mm Hg (+0,3 a -0,7 mm Hg, I.C 95%). En la práctica clínica estas condiciones pueden cumplirse con facilidad porque la localización del cursor se realiza guiada por ecocardiografía Doppler-bidimensional y así se puede identificar tanto la dirección del flujo sistólico como la localización del centro anatómico del TSVI. Aplicando estos resultados al error en la medida de la DPLVD por mala alineación con la trayectoria del flujo de entrada en el VD, la variación en la magnitud de la DPLVD oscila entre un 25% hasta un 60%, en los voluntarios sanos y los pacientes con MCD, respectivamente. Por ello, la correcta alineación con el flujo de entrada en el VD es de gran importancia en la adquisición de imágenes DCMM del flujo de entrada en el VD. Quizás, la principal limitación de la aplicación del método para el cálculo de la DPLVD es la alineación del cursor del modo-M con la trayectoria del flujo de entrada en el VD.

La posibilidad de obtener la DPLVD a partir del mapa de velocidades bidimensional del flujo a través de la válvula tricúspide, permitiría adquirir imágenes del llenado del VD sin necesidad de alinearse con el flujo de entrada. De la misma manera, se podría obtener la diferencia de presión a lo largo del tracto de salida de VD. Por analogía a los resultados publicados por nuestro grupo en el VI, podría ser utilizado como un indicador de la función sistólica del VD.^{165, 166}

5.3.2. MAGNITUD DE LA DPLVD.

La magnitud de la DPLVD es menor en relación a otras diferencias de presión habitualmente medidas en la práctica clínica. A diferencia de los sistemas rellenos de fluido, los micromanómetros empleados en el protocolo experimental, proporcionan una excelente respuesta en frecuencia, con una respuesta plana hasta los 10000 Hz, lo que se traduce en un fiel registro de la onda de presión.¹⁵³ Sin embargo, la magnitud de la DPLVD está cercana al rango de resolución de este tipo de instrumentos. Aún así es el mejor método disponible en la actualidad para la medición directa de las presiones intracardíacas.

En este sentido, Cortuois empleó micromanómetros situándolos en diferentes localizaciones en el interior del VD, para medir diferencias regionales de presión en el interior del VD.¹⁶³ Por el contrario, Pasipoularides caracterizó la distribución de las presiones y velocidades en el interior del VD utilizando un complejo sistema de procesamiento de imagen ecocardiográfica 3D a partir de la geometría ventricular y la simulación de los campos de flujo intraventriculares.³⁰ Esta técnica requiere mediciones de alta resolución para seguir la trayectoria del borde endocárdico del VD en 3D+T y, posteriormente, una simulación matemática compleja para la obtención de los flujos intraventriculares. Tanto la magnitud como la morfología de las curvas de la DPLVD obtenidas usando esta metodología, se parecen en gran medida a los hallazgos de nuestro trabajo.^{29, 89}

5.3.3. INTERVENCIONES HEMODINÁMICAS.

Los cerdos elegidos para el protocolo experimental tuvieron un peso entre 50-65 Kg, con propiedades geométricas del VD bastante similares a las de los humanos. No es previsible una diferencia de especie en cuanto a la validez del método. Este hecho está apoyado por la concordancia entre los estudios realizados previamente en animales de experimentación¹⁹⁴ y en humanos para la validación ecocardiográfica de las diferencias de presión transmitrales así como⁸¹ en trabajos previos de nuestro grupo.^{35, 165}

Por último, cada uno de los animales fue sometido a más de una intervención hemodinámica en cada experimento. Cabe destacar que no se readquirieron datos basales antes de cada una de ellas, por lo que la significación estadística del efecto de los cambios

hemodinámicos inducidos (Tabla 4-2), debe ser interpretada con cautela. El objetivo de dichas intervenciones era la obtención de un amplio rango de valores de DPLVD, como corresponde a un estudio de validación, mediante la inducción de diferentes condiciones hemodinámicas que afectaran a la precarga, postcarga y a la relajación del VD.

Con respecto al protocolo clínico, únicamente en el grupo de los voluntarios sanos se llevaron a cabo intervenciones farmacológicas para inducir cambios en la precarga, la relajación y el tiempo de llenado del VD, con el objeto de caracterizar la sensibilidad del método. En el grupo de los pacientes con MCD y en sus controles sólo se obtuvieron medidas de la DPLVD basal. Por ello, no sería extrapolable en estas 2 poblaciones el comportamiento de la DPLVD en respuesta a las intervenciones hemodinámicas realizadas en la población de voluntarios sanos. La caracterización de esta respuesta podría ser objeto de más estudios al respecto.

5.3.4. INFLUENCIA DEL PERICARDIO Y DE LA RESPIRACIÓN.

En condiciones normales, el pericardio juega cierto grado de constricción que afecta significativamente al llenado ventricular.²⁴⁴ Tanto la AD como el VD son cámaras de paredes finas, por lo que tienen menor rigidez intrínseca y, por tanto, son más dependientes de la constricción pericárdica que las cavidades izquierdas.²⁴⁵⁻²⁴⁷ Este hecho queda reflejado elegantemente en un trabajo experimental en el que se analizaron la influencia del pericardio en la dinámica del llenado de ambos ventrículos mediante Doppler pulsado del flujo mitral y tricúspide.²⁴⁸ En el VI, se observa un aumento en la velocidad de la onda E mitral y en el gradiente precoz transmitral, tras la pericardiectomía y para distintos niveles de PTDVI. Sin embargo, los efectos de la pericardiectomía en la velocidad y en el gradiente transmitrales desaparecen cuando se normaliza la velocidad de la onda E del flujo mitral por el volumen telediastólico del VI. En las cavidades derechas, después de la pericardiectomía no se modifica la velocidad de la onda E del flujo tricúspide, sino que aumenta la velocidad de onda A,²⁴⁸ correspondiente a la contracción auricular. Teniendo en cuenta los diferentes mecanismos implicados, el motivo podría ser la diferencia en la complianza de ambas aurículas. Una AD más compliante limitaría el aumento en la velocidad de la onda E que se esperaría como consecuencia del aumento de

su volumen, debido a un menor aumento de la presión de AD y del gradiente precoz tricúspide. Por tanto, aunque la pericardiectomía produce un incremento similar en los volúmenes de ambos ventrículos, la influencia pericárdica en el patrón, velocidad y dinámica del llenado ventricular es marcadamente diferente entre ambos ventrículos

En otro trabajo experimental más reciente, también se ha demostrado la influencia de la integridad pericárdica sobre la función sistólica y diastólica de la AD.²⁴⁶ Para ello, se empleó un catéter de conductancia en la AD y se midió la elastancia y la rigidez auricular en situación basal y tras la oclusión parcial de la arteria pulmonar (AP), con pericardio íntegro y tras pericardiectomía. Después de quitar el pericardio, se produjo una disminución en la elastancia y en la rigidez auricular, que apenas se modificaron al ocluir la AP. El pericardio modula la respuesta compensadora de la AD, en este caso, ante los cambios agudos en la postcarga, convirtiéndola en una cámara más distensible.

Por ello, el estudio de validación experimental se llevó a cabo en un modelo a tórax cerrado, preservando la integridad pericárdica. De este modo no se alterará la interacción entre las presiones intrapleurales y pericárdicas ni el efecto del pericardio sobre la mecánica auricular y ventricular. Serían necesarios estudios adicionales en modelos experimentales comparando tórax abierto y cerrado e incluyendo catéteres de conductancia, para caracterizar el llenado del VD con esta nueva herramienta diagnóstica.

Sin duda alguna, la respiración tiene una influencia más marcada en la fisiología del VD que en la del VI. En individuos no sometidos a ventilación mecánica, la inspiración produce un aumento en la presión negativa intrapleural, lo que favorece el retorno venoso, es decir, se produce un aumento en la precarga en las cavidades derechas. Por este motivo, durante la inspiración se produce un aumento en el flujo de entrada en el VD y en la velocidad del mismo.²⁴⁹ En la espiración, sin embargo, aumentan la velocidad del flujo de entrada en el VI y por la interdependencia ventricular, disminuyen las velocidades de llenado del VD. Debido a esta influencia respiratoria, la adquisición de las imágenes DCMM se obtuvo en apnea espiratoria en el caso de los voluntarios y pacientes incluidos en el protocolo clínico. En el protocolo experimental, los animales estuvieron sometidos a ventilación mecánica y se realizaron desconexiones transitorias del respirador en el momento de la adquisición. De esta manera, se minimizó el efecto de la respiración artificial en las velocidades de llenado y, por tanto, en la estimación de los gradientes de

presión.

Por último, existen pocos datos en la literatura sobre el efecto cardiovascular de los agentes anestésicos utilizados en los modelos experimentales. En el protocolo experimental se empleó el propofol, sobre el que existen datos publicados acerca de su inocuidad a nivel cardiovascular.²⁵⁰ Curiosamente, existen algunos datos contradictorios acerca del efecto del propofol sobre la función diastólica del VI durante la anestesia en humanos.^{251, 252} Es evidente que por la propia metodología del protocolo experimental la anestesia de los animales era necesaria para realizar el estudio de validación, pero cabe pensar que la administración de este tipo de fármacos ha podido interferir en algunos parámetros hemodinámicos cardiovasculares de los animales.

5.4. POTENCIALES APLICACIONES CLÍNICAS.

La principal aplicación clínica de la estimación de la DPLVD es su utilidad como parámetro cuantitativo de la relajación del VD, una característica esencial de las propiedades diastólicas del VD. Dada la ausencia de índices no invasivos para caracterizar el llenado del VD, estos resultados podrían suponer una importante contribución para el estudio de la función diastólica del VD.

5.4.1. POTENCIAL APPLICABILIDAD EN EL ESTUDIO DE LA FUNCIÓN DIASTÓLICA DEL VD.

Los primeros trabajos en los que se demuestra que el VD ejerce una función activa durante el llenado se publicaron aproximadamente hace 30 años. En este sentido, como ya se ha comentado previamente, Sabbah y Stein publicaron que el VD es capaz de generar presiones negativas durante la fase inicial de la diástole en perros²³⁷ y humanos³¹. En sus trabajos experimentales,²³⁷ demostraron elegantemente que en el VD se generan durante la espiración presiones ventriculares mínimas negativas a tórax abierto y cerrado. Por lo tanto, la presión ventricular negativa del VD no se justifica por la generación de una presión intratorácica negativa, aunque con el tórax abierto la presión ventricular mínima derecha sea menos negativa que con el tórax cerrado. De esta manera, se demostró que el VD es capaz de ejercer un fenómeno de succión durante la diástole. La Figura 5-6 representa un ejemplo de estos trabajos en el que se evidencia la existencia de presión ventricular negativa pese a la apertura de la cavidad torácica.

En sus trabajos clínicos,³¹ estos autores midieron las presiones del VD en un grupo de sujetos normales, en un grupo de pacientes con HTP sin disfunción sistólica de VD y en un grupo de pacientes con DSVD. Estos autores observaron que durante todas las fases del ciclo respiratorio, la presión mínima del VD es negativa en los individuos sin disfunción del VD, sin ser atribuible, en principio, a la presión intrapleurales negativa producida por la inspiración. Estos resultados, en combinación con los resultados de los trabajos experimentales sugieren la presencia de un fenómeno de succión diastólica en el VD como

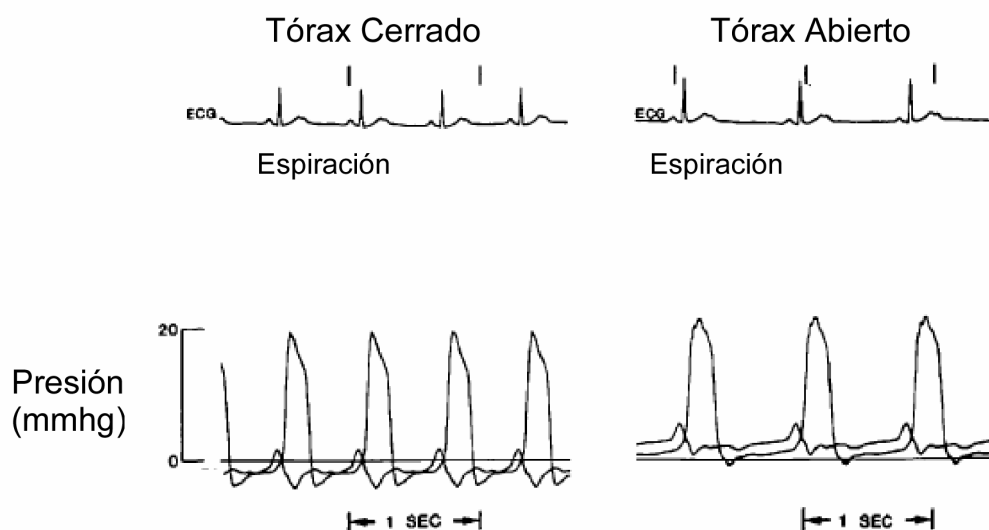


Figura 5-6. En el panel inferior se representan la presión auricular y ventricular derechas de uno de los experimentos con perros. En la parte izquierda el tórax permanecía cerrado, mientras que en la parte derecha se había realizado el registro de las presiones con la caja torácica abierta. En ambos casos durante la espiración se observan presiones negativas en el interior del VD. Modificado de ²³⁷.

parte de un fenómeno activo de la relajación del VD.

En consonancia con los resultados de este trabajo, la DPLVD depende de la constante-tiempo de relajación isovolumétrica del VD (τ), en mayor grado que la PAD. Hipotéticamente, τ del VD se podría estimar a partir de la DPLVD utilizando las ecuaciones de regresión inversa adecuadas, ya que el otro determinante, la PAD se puede medir con relativa precisión a partir del diámetro de la vena cava inferior en el plano subcostal mediante ecocardiografía bidimensional.^{215, 253} Su aplicación más inmediata se puede situar en diversas patologías en las que la situación funcional de las cavidades derechas resulta determinante desde un punto de vista terapéutico y pronóstico.

A pesar de los numerosos avances producidos en los últimos 50 años en el diagnóstico y el tratamiento médico y quirúrgico de los pacientes afectados por diversas cardiopatías congénitas, la fisiología cardiovascular en la mayoría de estos individuos nunca llega a normalizarse por completo.⁶¹ En algunas de las cardiopatías congénitas más comunes, como son la Tetralogía de Fallot o las comunicaciones interauriculares, podría ser útil la estimación de la DPLVD, para diagnosticar estadios incipientes de disfunción

diastólica derecha, previos al desarrollo de disfunción sistólica del VD. De este modo, se podrían ajustar más adecuadamente el tiempo de las intervenciones quirúrgicas o el tratamiento médico. Sin duda, a la vista de los resultados de este trabajo, la realización de un estudio prospectivo en pacientes con cardiopatías congénitas resulta muy atractivo.

Como se describió previamente en la Introducción, cada vez existen más evidencias del papel pronóstico de la función sistólica derecha en los pacientes con ICC, siendo un determinante mayor en la supervivencia de pacientes con miocardiopatía isquémica²⁵⁴ o dilatada idiopática.⁴² Sin embargo, en todos estos estudios se considera sólo la disfunción sistólica del VD como marcador de mal pronóstico.³⁹ Aunque cada vez existen más trabajos en los que se ha analizado la función diastólica del VD en el contexto de pacientes con ICC. Pero la evaluación de las propiedades diastólicas del VD se basa, o bien en diferentes parámetros del flujo de llenado transtricúspide^{24, 255} o del DTI regional del VD.²⁵⁶ Con esta metodología se han descrito un buen número de alteraciones de la función diastólica en pacientes con ICC.²⁴ Precisamente, sería útil e interesante realizar un estudio prospectivo en un grupo de pacientes con ICC para analizar la DPLVD como predictor de eventos adversos o de mortalidad.

6. CONCLUSIONES

6.1. CONCLUSIONES DE LOS ESTUDIOS EXPERIMENTALES

1. El postprocesado digital de las imágenes de Doppler-color modo-M del flujo de entrada en el ventrículo derecho proporciona una medida no invasiva fiable, precisa y reproducible de la diferencia de presión del llenado del ventrículo derecho, similar a la obtenida mediante transductores de presión de alta fidelidad.
2. La diferencia de presión del llenado del ventrículo derecho depende fundamentalmente de la relajación del ventrículo derecho (medida mediante la constante-tiempo de la relajación isovolumétrica del ventrículo derecho) y en menor medida de la presión de aurícula derecha media.
3. El gradiente diastólico medio transtricúspide calculado a partir de la diferencia de presión del llenado del ventrículo derecho obtenida mediante Ecocardiografía-Doppler a través de una válvula tricúspide sin restricción al flujo es igual a cero.

6.2. CONCLUSIONES DE LOS ESTUDIOS CLÍNICOS

1. El valor fisiológico del valor pico de la diferencia de presión del llenado del ventrículo derecho en una población de voluntarios sanos es 1,0 ($0,8 \pm 1,2$) mmHg.
2. La sensibilidad del método permite caracterizar el efecto de los cambios en la precarga, postcarga y lusotropismo sobre la diferencia de presión del llenado del ventrículo derecho.
3. La diferencia de presión del llenado del ventrículo derecho en situación

basal disminuye a medida que aumenta la edad en voluntarios sanos y sobre todo en los pacientes con miocardiopatía dilatada.

4. La magnitud y la secuencia temporal de la diferencia de presión del llenado del ventrículo derecho depende en gran medida de su componente inercial, con una escasa contribución de su componente convectivo.

5. La reproducibilidad inter e intraobservador para la obtención de la diferencia de presión del llenado del ventrículo derecho mediante Ecocardiografía-Doppler en humanos es alta.

6. La diferencia de presión del llenado del ventrículo derecho permite caracterizar de manera cuantitativa la función diastólica del ventrículo derecho.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Bleeker GB, Steendijk P, Holman ER, Yu CM, Breithardt OA, Kaandorp TA, et al. Assessing right ventricular function: the role of echocardiography and complementary technologies. *Heart* 2006;92 Suppl 1:i19-26.
2. Espinosa RA, Yong R, Enciso R, Badui E. Caracterización de la fracción de eyección del ventrículo derecho mediante ecocardiografía. *Arch Inst Cardiol Mex* 1991;61(2):157-61.
3. Vitolo E, Castini D, Colombo A, Carini L, De Ceglia S, Tarolo GL, et al. Two-dimensional echocardiographic evaluation of right ventricular ejection fraction: comparison between three different methods. *Acta Cardiol* 1988;43(4):469-80.
4. Levine RA, Gibson TC, Aretz T, Gillam LD, Guyer DE, King ME, et al. Echocardiographic measurement of right ventricular volume. *Circulation* 1984;69(3):497-505.
5. Silverman NH, Hudson S. Evaluation of right ventricular volume and ejection fraction in children by two-dimensional echocardiography. *Pediatr Cardiol* 1983;4(3):197-203.
6. Gibson TC, Miller SW, Aretz T, Hardin NJ, Weyman AE. Method for estimating right ventricular volume by planes applicable to cross-sectional echocardiography: correlation with angiographic formulas. *Am J Cardiol* 1985;55(13 Pt 1):1584-8.
7. Niederle P, Jezek V, Jezkova J, Michaljanic A. Three echocardiographic methods in right ventricular function evaluation. *Cardiology* 1991;78(4):334-9.
8. Panidis IP, Ren JF, Kotler MN, Mintz G, Iskandrian A, Ross J, et al. Two-dimensional echocardiographic estimation of right ventricular ejection fraction in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1983;2(5):911-8.
9. Nesser HJ, Tkalec W, Patel AR, Masani ND, Niel J, Markt B, et al. Quantitation of right ventricular volumes and ejection fraction by three-dimensional echocardiography in patients: comparison with magnetic resonance imaging and radionuclide ventriculography. *Echocardiography* 2006;23(8):666-80.
10. Heusch A, Rubo J, Krogmann ON, Bourgeois M. Volumetric analysis of the right ventricle in children with congenital heart defects: comparison of biplane angiography and transthoracic 3-dimensional echocardiography. *Cardiol Young* 1999;9(6):577-84.
11. Heusch A, Koch JA, Krogmann ON, Korbmacher B, Bourgeois M. Volumetric analysis of the right and left ventricle in a porcine heart model: comparison of three-dimensional echocardiography, magnetic resonance imaging and angiography. *Eur J Ultrasound* 1999;9(3):245-55.

12. Helbing WA, Bosch HG, Maliopaard C, Rebergen SA, van der Geest RJ, Hansen B, et al. Comparison of echocardiographic methods with magnetic resonance imaging for assessment of right ventricular function in children. *Am J Cardiol* 1995;76(8):589-94.
13. Kjaergaard J, Petersen CL, Kjaer A, Schaadt BK, Oh JK, Hassager C. Evaluation of right ventricular volume and function by 2D and 3D echocardiography compared to MRI. *Eur J Echocardiogr* 2006;7(6):430-8.
14. Anavekar NS, Gerson D, Skali H, Kwong RY, Yucel EK, Solomon SD. Two-dimensional assessment of right ventricular function: an echocardiographic-MRI correlative study. *Echocardiography* 2007;24(5):452-6.
15. Leeuwenburgh BP, Steendijk P, Helbing WA, Baan J. Indexes of diastolic RV function: load dependence and changes after chronic RV pressure overload in lambs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;282(4):H1350-8.
16. Pasipoularides A, Shu M, Shah A, Womack MS, Glower DD. Diastolic right ventricular filling vortex in normal and volume overload states. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;284(4):H1064-72.
17. Bishop A, White P, Chaturvedi R, Brookes C, Redington A, Oldershaw P. Resting right ventricular function in patients with coronary artery disease: pressure volume analysis using conductance catheters. *Int J Cardiol* 1997;58(3):223-8.
18. Bishop A, White P, Groves P, Chaturvedi R, Brookes C, Redington A, et al. Right ventricular dysfunction during coronary artery occlusion: pressure-volume analysis using conductance catheters during coronary angioplasty. *Heart* 1997;78(5):480-7.
19. Bishop A, White P, Oldershaw P, Chaturvedi R, Brookes C, Redington A. Clinical application of the conductance catheter technique in the adult human right ventricle. *Int J Cardiol* 1997;58(3):211-21.
20. Maeda M, Yamakado T, Nakano T. Right ventricular diastolic function in patients with hypertrophic cardiomyopathy--an invasive study. *Jpn Circ J* 1999;63(9):681-7.
21. Gleason WL, Braunwald E. Studies on the first derivative of the ventricular pressure pulse in man. *J Clin Invest* 1962;41:80-91.
22. Uyan AP, Uyan C, Ozyurek H. Assessment of right ventricular diastolic filling parameters by Doppler echocardiography. *Pediatr Int* 2003;45(3):263-7.
23. Efthimiadis GK, Parharidis GE, Gemitzis KD, Nouskas IG, Karvounis HI, Styliadis IK, et al. Doppler echocardiographic evaluation of right ventricular diastolic function in isolated valvular aortic stenosis. *J Heart Valve Dis* 1999;8(3):261-9.
24. Yu CM, Sanderson JE, Chan S, Yeung L, Hung YT, Woo KS. Right ventricular diastolic dysfunction in heart failure. *Circulation* 1996;93(8):1509-14.
25. Meluzin J, Spinarova L, Dusek L, Toman J, Hude P, Krejci J. Prognostic importance of the right ventricular function assessed by Doppler tissue imaging.

- Eur J Echocardiogr 2003;4(4):262-71.
26. Alam M, Hedman A, Nordlander R, Samad B. Right ventricular function before and after an uncomplicated coronary artery bypass graft as assessed by pulsed wave Doppler tissue imaging of the tricuspid annulus. *Am Heart J* 2003;146(3):520-6.
 27. Watanabe M, Ono S, Tomomasa T, Okada Y, Kobayashi T, Suzuki T, et al. Measurement of tricuspid annular diastolic velocities by Doppler tissue imaging to assess right ventricular function in patients with congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 2003;24(5):463-7.
 28. D'Andrea A, Caso P, Sarubbi B, Russo MG, Ascione L, Scherillo M, et al. Right ventricular myocardial dysfunction in adult patients late after repair of tetralogy of fallot. *Int J Cardiol* 2004;94(2-3):213-20.
 29. Pasipoularides A, Shu M, Shah A, Tucconi A, Glower DD. RV instantaneous intraventricular diastolic pressure and velocity distributions in normal and volume overload awake dog disease models. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003.
 30. Pasipoularides AD, Shu M, Womack MS, Shah A, Von Ramm O, Glower DD. RV functional imaging: 3-D echo-derived dynamic geometry and flow field simulations. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;284(1):H56-65.
 31. Sabbah HN, Anbe DT, Stein PD. Can the human right ventricle create a negative diastolic pressure suggestive of suction? *Cathet Cardiovasc Diagn* 1981;7(3):259-67.
 32. Pasipoularides A, Shu M, Shah A, Silvestry S, Glower DD. Right ventricular diastolic function in canine models of pressure overload, volume overload, and ischemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;283(5):H2140-50.
 33. Thomas JD, Newell JB, Choong CY, Weyman AE. Physical and physiological determinants of transmitral velocity: numerical analysis. *Am J Physiol* 1991;260(5 Pt 2):H1718-31.
 34. Choong CY, Abascal VM, Thomas JD, Guerrero JL, McGlew S, Weyman AE. Combined influence of ventricular loading and relaxation on the transmitral flow velocity profile in dogs measured by Doppler echocardiography. *Circulation* 1988;78(3):672-83.
 35. Bermejo J, Antoranz JC, Yotti R, Moreno M, Garcia-Fernandez MA. Spatio-temporal mapping of intracardiac pressure gradients. A solution to Euler's equation from digital postprocessing of color Doppler M-mode echocardiograms. *Ultrasound Med Biol* 2001;27(5):621-30.
 36. Yotti R, Bermejo J, Antoranz JC, Desco MM, Cortina C, Rojo-Alvarez JL, et al. A noninvasive method for assessing impaired diastolic suction in patients with dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2005;112(19):2921-9.
 37. Bernheim D. De l'asystole veineuse dans l'hypertrophie du coeur gauche par stenose concomitante du ventricule droit. *Rev Med (Paris)* 1910;30:785.

38. Rigolin VH, Robiolio PA, Wilson JS, Harrison JK, Bashore TM. The forgotten chamber: the importance of the right ventricle. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1995;35(1):18-28.
39. Voelkel NF, Quaife RA, Leinwand LA, Barst RJ, McGoon MD, Meldrum DR, et al. Right ventricular function and failure: report of a National Heart, Lung, and Blood Institute working group on cellular and molecular mechanisms of right heart failure. *Circulation* 2006;114(17):1883-91.
40. Di Salvo TG, Mathier M, Semigran MJ, Dec GW. Preserved right ventricular ejection fraction predicts exercise capacity and survival in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995;25(5):1143-53.
41. Baker BJ, Wilen MM, Boyd CM, Dinh H, Franciosa JA. Relation of right ventricular ejection fraction to exercise capacity in chronic left ventricular failure. *Am J Cardiol* 1984;54(6):596-9.
42. Karatasakis GT, Karagounis LA, Kalyvas PA, Manginas A, Athanassopoulos GD, Aggelakas SA, et al. Prognostic significance of echocardiographically estimated right ventricular shortening in advanced heart failure. *Am J Cardiol* 1998;82(3):329-34.
43. Ghio S, Recusani F, Klersy C, Sebastiani R, Laudisa ML, Campana C, et al. Prognostic usefulness of the tricuspid annular plane systolic excursion in patients with congestive heart failure secondary to idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2000;85(7):837-42.
44. Ozdemir K, Altunkeser BB, Icli A, Ozdil H, Gok H. New parameters in identification of right ventricular myocardial infarction and proximal right coronary artery lesion. *Chest* 2003;124(1):219-26.
45. Zipes D, Libby P, Bonow R, Braunwald E. Braunwald's Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine. 7th Edition ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005.
46. Vargas-Barron J, Romero-Cardenas A, Roldan FJ, Vazquez-Antona CA. Acute Right Atrial and Ventricular Infarction. *Rev Esp Cardiol* 2007;60(1):51-66.
47. Jensen DP, Goolsby JP, Jr., Oliva PB. Hemodynamic pattern resembling pericardial constriction after acute inferior myocardial infarction with right ventricular infarction. *Am J Cardiol* 1978;42(5):858-61.
48. Coma-Canella I, Lopez-Sendon J. Ventricular compliance in ischemic right ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1980;45(3):555-51.
49. Akdemir O, Yildiz M, Surucu H, Dagdeviren B, Erdogan O, Ozbay G. Right ventricular function in patients with acute anterior myocardial infarction: tissue Doppler echocardiographic approach. *Acta Cardiol* 2002;57(6):399-405.
50. Nagel E, Stuber M, Hess OM. Importance of the right ventricle in valvular heart disease. *Eur Heart J* 1996;17(6):829-36.
51. Pinzani A, de Gevigney G, Pinzani V, Ninet J, Milon H, Delahaye JP. [Pre- and postoperative right cardiac insufficiency in patients with mitral or mitral-aortic

-
- valve diseases]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1993;86(1):27-34.
52. Morrison DA, Lancaster L, Henry R, Goldman S. Right ventricular function at rest and during exercise in aortic and mitral valve disease. *J Am Coll Cardiol* 1985;5(1):21-8.
 53. Borer JS, Hochreiter C, Rosen S. Right ventricular function in severe non-ischaemic mitral insufficiency. *Eur Heart J* 1991;12 Suppl B:22-5.
 54. Niles N, Borer JS, Kamen M, Hochreiter C, Devereux RB, Kligfield P. Preoperative left and right ventricular performance in combined aortic and mitral regurgitation and comparison with isolated aortic or mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 1990;65(20):1372-8.
 55. Louie EK, Lin SS, Reynertson SI, Brundage BH, Levitsky S, Rich S. Pressure and volume loading of the right ventricle have opposite effects on left ventricular ejection fraction. *Circulation* 1995;92(4):819-24.
 56. Shapiro B, Nishimura R, McGoon MD, Redfield MM. Diagnostic dilemmas: diastolic heart failure causing pulmonary hypertension, pulmonary hypertension causing diastolic dysfunction. *Adv Pulmon Hypertens*. In press.
 57. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115(5):343-9.
 58. Sandoval J, Bauerle O, Palomar A, Gomez A, Martinez-Guerra ML, Beltran M, et al. Survival in primary pulmonary hypertension. Validation of a prognostic equation. *Circulation* 1994;89(4):1733-44.
 59. McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, Barst RJ, Black C, Galie N, et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005;25(2):244-9.
 60. Gaynor SL, Maniar HS, Bloch JB, Steendijk P, Moon MR. Right atrial and ventricular adaptation to chronic right ventricular pressure overload. *Circulation* 2005;112(9 Suppl):I212-8.
 61. Warnes CA. The adult with congenital heart disease: born to be bad? *J Am Coll Cardiol* 2005;46(1):1-8.
 62. Gatzoulis MA, Clark AL, Cullen S, Newman CG, Redington AN. Right ventricular diastolic function 15 to 35 years after repair of tetralogy of Fallot. Restrictive physiology predicts superior exercise performance. *Circulation* 1995;91(6):1775-81.
 63. Mesquita SF, Snitcowsky R, Lopes AA. Right ventricular structure and function as possible determinants of surgical outcome 30 years after repair of tetralogy of Fallot. *Arq Bras Cardiol* 2003;81(5):453-61.
 64. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mm Hg or higher. *Arch Intern Med* 2005;165(15):1777-81.

65. Kreit JW. The impact of right ventricular dysfunction on the prognosis and therapy of normotensive patients with pulmonary embolism. *Chest* 2004;125(4):1539-45.
66. Jimenez D. Right ventricular dysfunction for prognosis in haemodynamically stable patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2008;29(21):2696-7; author reply 2697.
67. Konstantinides S. Pulmonary embolism: impact of right ventricular dysfunction. *Curr Opin Cardiol* 2005;20(6):496-501.
68. Bristow JD, Morris JF, Kloster FE. Hemodynamics of cor pulmonale. *Prog Cardiovasc Dis* 1966;9(3):239-58.
69. Yilmaz R, Gencer M, Ceylan E, Demirbag R. Impact of chronic obstructive pulmonary disease with pulmonary hypertension on both left ventricular systolic and diastolic performance. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18(8):873-81.
70. Caso P, Galderisi M, Cicala S, Cioppa C, D'Andrea A, Lagioia G, et al. Association between myocardial right ventricular relaxation time and pulmonary arterial pressure in chronic obstructive lung disease: analysis by pulsed Doppler tissue imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2001;14(10):970-7.
71. Garcia M. [Diagnosis and therapeutic guidance of diastolic heart failure]. *Rev Esp Cardiol* 2003;56(4):396-406.
72. Kovacs SJ. *Función y disfunción diastólicas*. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2000.
73. Sabbah HN, Stein PD. Pressure-diameter relations during early diastole in dogs. Incompatibility with the concept of passive left ventricular filling. *Circ Res* 1981;48(3):357-65.
74. Yellin EL, Hori M, Yoran C, Sonnenblick EH, Gabbay S, Frater RW. Left ventricular relaxation in the filling and nonfilling intact canine heart. *Am J Physiol* 1986;250(4 Pt 2):H620-9.
75. Yellin EL, Meisner JS. Physiology of diastolic function and transmitral pressure-flow relations. *Cardiol Clin* 2000;18(3):411-33, vii.
76. Katz L. The role played by the ventriculoar relaxation process in filling the left ventricle. *Am J Physiol* 1930;95:542-533.
77. Bell SP, Fabian J, LeWinter MM. Effects of dobutamine on left ventricular restoring forces. *Am J Physiol* 1998;275(1 Pt 2):H190-4.
78. Nikolic S, Yellin EL, Tamura K, Vetter H, Tamura T, Meisner JS, et al. Passive properties of canine left ventricle: diastolic stiffness and restoring forces. *Circ Res* 1988;62(6):1210-22.
79. Bell SP, Nyland L, Tischler MD, McNabb M, Granzier H, LeWinter MM. Alterations in the determinants of diastolic suction during pacing tachycardia. *Circ Res* 2000;87(3):235-40.

-
80. Nikolic SD, Feneley MP, Pajaro OE, Rankin JS, Yellin EL. Origin of regional pressure gradients in the left ventricle during early diastole. *Am J Physiol* 1995;268(2 Pt 2):H550-7.
 81. Firstenberg MS, Vandervoort PM, Greenberg NL, Smedira NG, McCarthy PM, Garcia MJ, et al. Noninvasive estimation of transmitral pressure drop across the normal mitral valve in humans: importance of convective and inertial forces during left ventricular filling. *J Am Coll Cardiol* 2000;36(6):1942-9.
 82. Firstenberg MS, Smedira NG, Greenberg NL, Prior DL, McCarthy PM, Garcia MJ, et al. Relationship between early diastolic intraventricular pressure gradients, an index of elastic recoil, and improvements in systolic and diastolic function. *Circulation* 2001;104(12 Suppl 1):I330-5.
 83. Katz AM, Zile MR. New molecular mechanism in diastolic heart failure. *Circulation* 2006;113(16):1922-5.
 84. Aurigemma GP, Gaasch WH. Clinical practice. Diastolic heart failure. *N Engl J Med* 2004;351(11):1097-105.
 85. Weiss JL, Frederiksen JW, Weisfeldt ML. Hemodynamic determinants of the time-course of fall in canine left ventricular pressure. *J Clin Invest* 1976;58(3):751-60.
 86. Weisfeldt ML, Scully HE, Frederiksen J, Rubenstein JJ, Pohost GM, Beierholm E, et al. Hemodynamic determinants of maximum negative dP-dt and periods of diastole. *Am J Physiol* 1974;227(3):613-21.
 87. Stein PD, Sabbah HN, Mazilli M, Anbe DT. Effect of chronic pressure overload on the maximal rate of pressure fall of the right ventricle. *Chest* 1980;78(1):10-5.
 88. Correia-Pinto J, Henriques-Coelho T, Magalhaes S, Leite-Moreira AF. Pattern of right ventricular pressure fall and its modulation by afterload. *Physiol Res* 2004;53(1):19-26.
 89. Pasipoularides AD, Shu M, Shah A, Glower DD. Right ventricular diastolic relaxation in conscious dog models of pressure overload, volume overload, and ischemia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;124(5):964-72.
 90. McLaurin L, Rollet E, Grossman W. Defective left ventricular relaxation in congestive heart failure. *Circulation* 1974;50(Suppl 3):III-45.
 91. De Mey S, Thomas JD, Greenberg NL, Vandervoort PM, Verdonck PR. Assessment of the time constant of relaxation: insights from simulations and hemodynamic measurements. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;280(6):H2936-43.
 92. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28(20):2539-50.
 93. Matsubara H, Takaki M, Yasuhara S, Araki J, Suga H. Logistic time constant of

isovolumic relaxation pressure-time curve in the canine left ventricle. Better alternative to exponential time constant. *Circulation* 1995;92(8):2318-26.

94. Kovacs SJ, Meisner JS, Yellin EL. Modeling of diastole. *Cardiol Clin* 2000;18(3):459-87.
95. Kettunen R, Timisjarvi J, Ramo P, Kouvalainen E, Heikkila J, Hirvonen L. Time constant of isovolumic pressure fall in the intact canine left ventricle. *Cardiovasc Res* 1986;20(9):698-704.
96. Burkhoff D, Mirsky I, Suga H. Assessment of systolic and diastolic ventricular properties via pressure-volume analysis: a guide for clinical, translational, and basic researchers. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;289(2):H501-12.
97. Mirsky I. Assessment of diastolic function: suggested methods and future considerations. *Circulation* 1984;69(4):836-41.
98. Brookes CI, White PA, Bishop AJ, Oldershaw PJ, Redington AN, Moat NE. Validation of a new intraoperative technique to evaluate load-independent indices of right ventricular performance in patients undergoing cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;116(3):468-76.
99. Nishimura RA, Tajik AJ. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta Stone. *J Am Coll Cardiol* 1997;30(1):8-18.
100. Oh JK, Seward JB, Tajik AJ. *The Echo Manual*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2006.
101. Jorge Garcia M. [Diagnosis and therapeutic guidance of diastolic heart failure]. *Rev Esp Cardiol* 2003;56(4):396-406.
102. Yamamoto K, Nishimura RA, Burnett JC, Jr., Redfield MM. Assessment of left ventricular end-diastolic pressure by Doppler echocardiography: contribution of duration of pulmonary venous versus mitral flow velocity curves at atrial contraction. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;10(1):52-9.
103. Rossvoll O, Hatle LK. Pulmonary venous flow velocities recorded by transthoracic Doppler ultrasound: relation to left ventricular diastolic pressures. *J Am Coll Cardiol* 1993;21(7):1687-96.
104. Sutherland GR, Stewart MJ, Groundstroem KW, Moran CM, Fleming A, Guell-Peris FJ, et al. Color Doppler myocardial imaging: a new technique for the assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 1994;7(5):441-58.
105. Oki T, Tabata T, Yamada H, Wakatsuki T, Shinohara H, Nishikado A, et al. Clinical application of pulsed Doppler tissue imaging for assessing abnormal left ventricular relaxation. *Am J Cardiol* 1997;79(7):921-8.
106. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997;30(6):1527-33.

107. Oguzhan A, Arinc H, Abaci A, Topsakal R, Kemal Eryol N, Ozdogru I, et al. Preload dependence of Doppler tissue imaging derived indexes of left ventricular diastolic function. *Echocardiography* 2005;22(4):320-5.
108. Hsiao SH, Huang WC, Sy CL, Lin SK, Lee TY, Liu CP. Doppler tissue imaging and color M-mode flow propagation velocity: are they really preload independent? *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18(12):1277-84.
109. Lee TY, Kang PL, Hsiao SH, Lin SK, Mar GY, Chiou CW, et al. Tissue Doppler velocity is not totally preload-independent: a study in a uremic population after hemodialysis. *Cardiology* 2007;107(4):415-21.
110. Brun P, Tribouilloy C, Duval AM, Iserin L, Meguira A, Pelle G, et al. Left ventricular flow propagation during early filling is related to wall relaxation: a color M-mode Doppler analysis. *J Am Coll Cardiol* 1992;20(2):420-32.
111. Garcia MJ, Smedira NG, Greenberg NL, Main M, Firstenberg MS, Odabashian J, et al. Color M-mode Doppler flow propagation velocity is a preload insensitive index of left ventricular relaxation: animal and human validation. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(1):201-8.
112. Takatsuji H, Mikami T, Urasawa K, Teranishi J, Onozuka H, Takagi C, et al. A new approach for evaluation of left ventricular diastolic function: spatial and temporal analysis of left ventricular filling flow propagation by color M-mode Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1996;27(2):365-71.
113. Moller JE, Poulsen SH, Sondergaard E, Egstrup K. Preload dependence of color M-mode doppler flow propagation velocity in controls and in patients with left ventricular dysfunction [In Process Citation]. *J Am Soc Echocardiogr* 2000;13(10):902-9.
114. Coma-Canella I, Garcia Velloso MJ, Maceira A, Cabrera A, Villas A, Albaladejo V, et al. [Isotopic ventriculography in healthy young volunteers. Their response to different types of stress]. *Rev Esp Cardiol* 1997;50(10):709-14.
115. Riggs TW, Snider AR. Respiratory influence on right and left ventricular diastolic function in normal children. *Am J Cardiol* 1989;63(12):858-61.
116. Pye MP, Pringle SD, Cobbe SM. Reference values and reproducibility of Doppler echocardiography in the assessment of the tricuspid valve and right ventricular diastolic function in normal subjects. *Am J Cardiol* 1991;67(4):269-73.
117. Berman GO, Reichel N, Brownson D, Douglas PS. Effects of sample volume location, imaging view, heart rate and age on tricuspid velocimetry in normal subjects. *Am J Cardiol* 1990;65(15):1026-30.
118. Iwase M, Nagata K, Izawa H, Yokota M, Kamihara S, Inagaki H, et al. Age-related changes in left and right ventricular filling velocity profiles and their relationship in normal subjects. *Am Heart J* 1993;126(2):419-26.
119. Yu CM, Sanderson JE. Right and left ventricular diastolic function in patients with and without heart failure: effect of age, sex, heart rate, and respiration on Doppler-derived measurements. *Am Heart J* 1997;134(3):426-34.

120. Gondi S, Dokainish H. Right ventricular tissue Doppler and strain imaging: ready for clinical use? *Echocardiography* 2007;24(5):522-32.
121. Alam M, Wardell J, Andersson E, Samad BA, Nordlander R. Effects of first myocardial infarction on left ventricular systolic and diastolic function with the use of mitral annular velocity determined by pulsed wave doppler tissue imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2000;13(5):343-52.
122. Alam M, Wardell J, Andersson E, Samad BA, Nordlander R. Right ventricular function in patients with first inferior myocardial infarction: assessment by tricuspid annular motion and tricuspid annular velocity. *Am Heart J* 2000;139(4):710-5.
123. Fyfe DA, Mahle WT, Kanter KR, Wu G, Vincent RN, Ketchum DL. Reduction of tricuspid annular doppler tissue velocities in pediatric heart transplant patients. *J Heart Lung Transplant* 2003;22(5):553-9.
124. Severino S, Caso P, Cicala S, Galderisi M, de Simone L, D'Andrea A, et al. Involvement of right ventricle in left ventricular hypertrophic cardiomyopathy: analysis by pulsed Doppler tissue imaging. *Eur J Echocardiogr* 2000;1(4):281-8.
125. Cicala S, Galderisi M, Caso P, Petrocelli A, D'Errico A, de Divitiis O, et al. Right ventricular diastolic dysfunction in arterial systemic hypertension: analysis by pulsed tissue Doppler. *Eur J Echocardiogr* 2002;3(2):135-42.
126. Kjaergaard J, Sogaard P, Hassager C. Quantitative echocardiographic analysis of the right ventricle in healthy individuals. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19(11):1365-72.
127. Smiseth OA, Ihlen H. Strain rate imaging: why do we need it? *J Am Coll Cardiol* 2003;42(9):1584-6.
128. Parissis JT, Paraskevaidis I, Bistola V, Farmakis D, Panou F, Kourea K, et al. Effects of levosimendan on right ventricular function in patients with advanced heart failure. *Am J Cardiol* 2006;98(11):1489-92.
129. Willens HJ, Chakko SC, Byers P, Chirinos JA, Labrador E, Castrillon JC, et al. Effects of weight loss after gastric bypass on right and left ventricular function assessed by tissue Doppler imaging. *Am J Cardiol* 2005;95(12):1521-4.
130. Abd El Rahman MY, Hui W, Timme J, Ewert P, Berger F, Dsebissowa F, et al. Analysis of atrial and ventricular performance by tissue Doppler imaging in patients with atrial septal defects before and after surgical and catheter closure. *Echocardiography* 2005;22(7):579-85.
131. Oh JK, Seward JB, Tajik AJ. *The echo manual*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1999.
132. Agapito AF, Sousa L, Oliveira JA, Feliciano J, Cacela D, Quininha J. Eisenmenger syndrome in the adult--experience with new drugs for the treatment of pulmonary hypertension. *Rev Port Cardiol* 2005;24(3):421-31.
133. Janousek J, Tomek V, Chaloupecky VA, Reich O, Gebauer RA, Kautzner J, et al.

- Cardiac resynchronization therapy: a novel adjunct to the treatment and prevention of systemic right ventricular failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(9):1927-31.
134. Kim WH, Otsuji Y, Yuasa T, Minagoe S, Seward JB, Tei C. Evaluation of right ventricular dysfunction in patients with cardiac amyloidosis using Tei index. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17(1):45-9.
 135. Schiller NB, Kwan DM. The Tei index as an expression of right ventricular impairment and recovery: investment grade or subprime? *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2(2):150-2.
 136. Weyman A. Principles and Practice of Echocardiography. Lippincott Williams & Wilkins 1994.
 137. Pepine CJ, Hill J, Lambert C. Diagnostic and Therapeutic Cardiac Catheterization. 2nd ed. Baltimore, Maryland, USA: Williams & Wilkins.
 138. Parker KH, Gibson DG. Cardiovascular Fluid Dynamics. In. London: Department of Bioengineering; 2005. p. 28.
 139. Lewis O. Stephen Hales and the measurement of blood pressure. *J Hum Hypertens* 1994;8(12):865-71.
 140. Booth J. A short history of blood pressure measurement. *Proc R Soc Med* 1977;70(11):793-9.
 141. O'Brien E, Fitzgerald D. The history of blood pressure measurement. *J Hum Hypertens* 1994;8(2):73-84.
 142. Acierno L. Radiologic Methods. In: Group PP, editor. *The History of Cardiology*. New York; 1994. p. 553-575.
 143. Fick A. Uber die Messung des Blutquantums in den Herzventrikeln'. In: Phys-med Ges. Wuzburg; 1870.
 144. Mueller RL, Sanborn TA. The history of interventional cardiology: cardiac catheterization, angioplasty, and related interventions. *Am Heart J* 1995;129(1):146-72.
 145. Forssman W. Die Sondierung des rechten Herzens. *Klin Wschr* 1929;8:2085-2087.
 146. Jiménez Díaz C, Sánchez Cuenca B. El sondaje del corazón derecho. *Arch Cardiol Hematol* 1930;11.
 147. Jiménez Díaz C, Sánchez Cuenca B. Estudios de insuficiencia circulatoria. *Arch Cardiol Hematol* 1930;11.
 148. Cournand A. Cardiac catheterization; development of the technique, its contributions to experimental medicine, and its initial applications in man. *Acta Med Scand Suppl* 1975;579:3-32.
 149. Zimmerman HA, Scott RW, Becker NO. Catheterization of the left side of the heart in man. *Circulation* 1950;1(3):357-9.

150. Seldinger SI. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; a new technique. *Acta radiol* 1953;39(5):368-76.
151. Ross J, Jr. Transeptal left heart catheterization: a new method of left atrial puncture. *Ann Surg* 1959;149(3):395-401.
152. Cope C. Technique for transseptal catheterization of the left atrium; preliminary report. *J Thorac Surg* 1959;37(4):482-6.
153. Millar HD, Baker LE. A stable ultraminiature catheter-tip pressure transducer. *Med Biol Eng* 1973;11(1):86-9.
154. Ling D, Rankin JS, Edwards CHd, McHale PA, Anderson RW. Regional diastolic mechanics of the left ventricle in the conscious dog. *Am J Physiol* 1979;236(2):H323-30.
155. Falsetti HL, Verani MS, Chen CJ, Cramer JA. Regional pressure differences in the left ventricle. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1980;6(2):123-34.
156. Grossman W. Pressure measurement. In: Grossman W, Baim D, eds. *Cardiac Catheterization, Angiography and Intervention*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1991. p. 132.
157. Lambert C, Pepine CJ, Nichols WW. Pressure management and determination of vascular resistance. In : Pepine CJ, Hill JA, Lambert CR, eds. *Diagnostic and therapeutic cardiac catheterization* 2nd ed. Baltimore, Maryland.: Williams & Wilkins 1994. p. 355-361.
158. Nichols WW, Pepine CJ, Millar HD, Christie LG, Jr., Conti CR. Percutaneous left ventricular catheterisation with an ultraminiature catheter-tip pressure transducer. *Cardiovasc Res* 1978;12(9):566-8.
159. Pijls NH, Kern MJ, Yock PG, De Bruyne B. Practice and potential pitfalls of coronary pressure measurement. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000;49(1):1-16.
160. Guyer DE, Gillam LD, Foale RA, Clark MC, Dinsmore R, Palacios I, et al. Comparison of the echocardiographic and hemodynamic diagnosis of rheumatic tricuspid stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1984;3(5):1135-44.
161. Ribeiro PA, al Zaibag M, Sawyer W. A prospective study comparing the haemodynamic with the cross-sectional echocardiographic diagnosis of rheumatic tricuspid stenosis. *Eur Heart J* 1989;10(2):120-6.
162. Harken DE, Lovejoy FW, Jr., Mahoney EB, Nye RE, Jr., Yu PN. Clinical and hemodynamic studies of tricuspid stenosis. *Circulation* 1956;13(5):680-91.
163. Courtois M, Barzilai B, Gutierrez F, Ludbrook PA. Characterization of regional diastolic pressure gradients in the right ventricle. *Circulation* 1990;82(4):1413-23.
164. Karunanithi MK, Michniewicz J, Copeland SE, Feneley MP. Right ventricular preload recruitable stroke work, end-systolic pressure-volume, and dP/dtmax-end-diastolic volume relations compared as indexes of right ventricular contractile performance in conscious dogs. *Circ Res* 1992;70(6):1169-79.

165. Yotti R, Bermejo J, Antoranz JC, Rojo-Alvarez JL, Allue C, Silva J, et al. Noninvasive assessment of ejection intraventricular pressure gradients. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(9):1654-62.
166. Yotti R, Bermejo J, Desco MM, Antoranz JC, Rojo-Alvarez JL, Cortina C, et al. Doppler-derived ejection intraventricular pressure gradients provide a reliable assessment of left ventricular systolic chamber function. *Circulation* 2005;112(12):1771-9.
167. Edler I, Hertz CH. The early work of ultrasound in medicine at the University of Lund. *J Clin Ultrasound* 1977;5(5):352-6.
168. Edler I, Lindstrom K. The history of echocardiography. *Ultrasound Med Biol* 2004;30(12):1565-644.
169. Edler I. Early echocardiography. *Ultrasound Med Biol* 1991;17(5):425-31.
170. Edler I, Hertz CH. The use of ultrasonic reflectoscope for the continuous recording of the movements of heart walls. 1954. *Clin Physiol Funct Imaging* 2004;24(3):118-36.
171. Effert S, Deupmann FJ, Bleifeld W, Karitsiotis J. Diagnostic Value of Ultrasonic Cardiology. *Br J Radiol* 1964;37:920-7.
172. Feigenbaum H, Popp RL, Chip JN, Haine CL. Left ventricular wall thickness measured by ultrasound. *Arch Intern Med* 1968;121(5):391-5.
173. Feigenbaum H, Zaky A, Nasser WK. Use of ultrasound to measure left ventricular stroke volume. *Circulation* 1967;35(6):1092-9.
174. Zaky A, Grabhorn L, Feigenbaum H. Movement of the mitral ring: a study in ultrasoundcardiology. *Cardiovasc Res* 1967;1(2):121-31.
175. Gowda RM, Khan IA, Vasavada BC, Sacchi TJ, Patel R. History of the evolution of echocardiography. *Int J Cardiol* 2004;97(1):1-6.
176. Baker DW, Rubenstein SA, Lorch GS. Pulsed Doppler echocardiography: principles and applications. *Am J Med* 1977;63(1):69-80.
177. Rushmer RF. Blood flow measurement: future applications and prospects. *Med Instrum* 1977;11(3):170-3.
178. Peronneau P, Nakache M. Relationship between hydrodynamic forces and vascular wall phenomena - I. measurement of parietal friction by pulse type Doppler velocimeter. *Biorheology* 1979;16(3):257-63.
179. Kalmanson D, Veyrat C, Bouchareine F, Degroote A. Non-invasive recording of mitral valve flow velocity patterns using pulsed Doppler echocardiography. Application to diagnosis and evaluation of mitral valve disease. *Br Heart J* 1977;39(5):517-28.
180. Takamoto S, Kyo S, Adachi H, Matsumura M, Yokote Y, Omoto R. Intraoperative color flow mapping by real-time two-dimensional Doppler echocardiography for

- evaluation of valvular and congenital heart disease and vascular disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;90(6):802-12.
181. Omoto R, Kyo S. Two-dimensional Doppler in congenital heart disease: a surgeon's perspective of four years experience. *Int J Card Imaging* 1987;2(2):103-9.
 182. Kasai C, Namekawa K, Koyano A, Omoto R. Real-time two-dimensional blood flow imaging using an autocorrelation technique. *IEEE Trans Sonics Ultrasonics* 1985;SU-32:458-464.
 183. Feigenbaum H, Armstrong W, Ryan T. Feigenbaum's Echocardiography. 6th ed: Lippincott Williams & Wilkins.
 184. Thomas JD. The DICOM image formatting standard: its role in echocardiography and angiography. *Int J Card Imaging* 1998;14 Suppl 1:1-6.
 185. Pasipoularides A. Clinical assessment of ventricular ejection dynamics with and without outflow obstruction. *J Am Coll Cardiol* 1990;15(4):859-82.
 186. Pasipoularides A, Murgo JP, Bird JJ, Craig WE. Fluid dynamics of aortic stenosis: mechanisms for the presence of subvalvular pressure gradients. *Am J Physiol* 1984;246(4 Pt 2):H542-50.
 187. Hatle L, Brubakk A, Toromsdal A, Angelsen B. Noninvasive assessment of pressure drop in mitral stenosis by Doppler ultrasound. *Br Heart J* 1978;43:131-135.
 188. Hatle L, Angelsen BA, Tromsdal A. Non-invasive assessment of aortic stenosis by Doppler ultrasound. *Br Heart J* 1980;43(3):284-92.
 189. Panza JA, Petrone RK, Fananapazir L, Maron BJ. Utility of continuous wave Doppler echocardiography in the noninvasive assessment of left ventricular outflow tract pressure gradient in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1992;19(1):91-9.
 190. Berger M, Haimowitz A, Van Tosh A, Berdoff RL, Goldberg E. Quantitative assessment of pulmonary hypertension in patients with tricuspid regurgitation using continuous wave Doppler ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 1985;6(2):359-65.
 191. Garg A, Shrivastava S, Radhakrishnan S, Dev V, Saxena A. Doppler assessment of interventricular pressure gradient across isolated ventricular septal defect. *Clin Cardiol* 1990;13(10):717-21.
 192. Garcia Fernandez MA. In: España M-Hid, editor. *Principios y Práctica del Doppler Cardíaco*. Madrid; 1995.
 193. Greenberg NL, Krucinski S, Vandervoort P, Thomas JD. Importance of color Doppler M-mode scanline orientation in the noninvasive assesment of intraventricular pressure gradients. In: Publishing I, editor. *Computers in Cardiology*. Piscataway, NJ.; 1997. p. 605-8.
 194. Greenberg NL, Vandervoort PM, Thomas JD. Instantaneous diastolic transmitral

- pressure differences from color Doppler M mode echocardiography. *Am J Physiol* 1996;271(4 Pt 2):H1267-76.
195. Greenberg NL, Vandervoort PM, Firstenberg MS, Garcia MJ, Thomas JD. Estimation of diastolic intraventricular pressure gradients by Doppler M-mode echocardiography. *Am J Physiol* 2001;280(6):H2507-15.
 196. Rovner A, Smith R, Greenberg NL, Tuzcu EM, Smedira N, Lever HM, et al. Improvement in diastolic intraventricular pressure gradients in patients with HOCM after ethanol septal reduction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;285(6):H2492-9.
 197. Tonti G, Riccardi G, Denaro FM, Trambaiolo P, Salustri A. From digital image processing of colour Doppler M-mode maps to noninvasive evaluation of the left ventricular diastolic function: a dedicated software package. *Ultrasound Med Biol* 2000;26(4):603-11.
 198. Lambermont B, Ghuysen A, Kolh P, Tchana-Sato V, Segers P, Gerard P, et al. Effects of endotoxic shock on right ventricular systolic function and mechanical efficiency. *Cardiovasc Res* 2003;59(2):412-8.
 199. Lambermont B, Kolh P, Detry O, Gerard P, Marcelle R, D'Orio V. Analysis of endotoxin effects on the intact pulmonary circulation. *Cardiovasc Res* 1999;41(1):275-81.
 200. D'Orio V, Lambermont B, Detry O, Kolh P, Potty P, Gerard P, et al. Pulmonary impedance and right ventricular-vascular coupling in endotoxin shock. *Cardiovasc Res* 1998;38(2):375-82.
 201. Alexander R, Binns J, Hetreed M. A controlled trial of the effects of esmolol on cardiac function. *Br J Anaesth* 1994;72(5):594-5.
 202. Bernardi L, Bianchini B, Spadacini G, Leuzzi S, Valle F, Marchesi E, et al. Demonstrable cardiac reinnervation after human heart transplantation by carotid baroreflex modulation of RR interval. *Circulation* 1995;92(10):2895-903.
 203. Borow KM, Neumann A, Marcus RH, Sareli P, Lang RM. Effects of simultaneous alterations in preload and afterload on measurements of left ventricular contractility in patients with dilated cardiomyopathy: comparisons of ejection phase, isovolumetric and end-systolic force-velocity indexes. *J Am Coll Cardiol* 1992;20(4):787-95.
 204. Ellenbogen KA, McCarthy EA, Pritchett EL. Effects of bolus injection of esmolol in healthy, exercising subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1987;41(4):455-9.
 205. Hirsch J, Mackintosh RM, Aronne LJ. The effects of drugs used to treat obesity on the autonomic nervous system. *Obes Res* 2000;8(3):227-33.
 206. Singer M, Allen MJ, Webb AR, Bennett ED. Effects of alterations in left ventricular filling, contractility, and systemic vascular resistance on the ascending aortic blood velocity waveform of normal subjects. *Crit Care Med* 1991;19(9):1138-45.

207. Sintetos AL, Hulse J, Pritchett EL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of esmolol administered as an intravenous bolus. *Clin Pharmacol Ther* 1987;41(1):112-7.
208. Moller JE, Poulsen SH, Egstrup K. Effect of preload alternations on a new Doppler echocardiographic index of combined systolic and diastolic performance. *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12(12):1065-72.
209. Cho SK, Hwang GS, Kim YK, Huh IY, Hahm KD, Han SM. Low-dose atropine amplifies cardiac vagal modulation and increases dynamic baroreflex function in humans. *Auton Neurosci* 2005;118(1-2):108-15.
210. Wang YP, Cheng YJ, Huang CL. Spontaneous baroreflex measurement in the assessment of cardiac vagal control. *Clin Auton Res* 2004;14(3):189-93.
211. Insulander P, Vallin H. Gender differences in electrophysiologic effects of mental stress and autonomic tone inhibition: a study in health individuals. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16(1):59-63.
212. Bruck H, Ulrich A, Gerlach S, Radke J, Brodde OE. Effects of atropine on human cardiac beta 1- and/or beta 2-adrenoceptor stimulation. *Naunyn Schmiedeberts Arch Pharmacol* 2003;367(6):572-7.
213. Polska E, Luksch A, Schering J, Frank B, Imhof A, Fuchsjager-Mayrl G, et al. Propranolol and atropine do not alter choroidal blood flow regulation during isometric exercise in healthy humans. *Microvasc Res* 2003;65(1):39-44.
214. Liepert J, Schardt S, Weiller C. Orally administered atropine enhances motor cortex excitability: a transcranial magnetic stimulation study in human subjects. *Neurosci Lett* 2001;300(3):149-52.
215. Kircher BJ, Himelman RB, Schiller NB. Noninvasive estimation of right atrial pressure from the inspiratory collapse of the inferior vena cava. *Am J Cardiol* 1990;66(4):493-6.
216. Garcia-Fernandez MA, Azevedo J, Moreno M, Bermejo J, Perez-Castellano N, Puerta P, et al. Regional diastolic function in ischaemic heart disease using pulsed wave Doppler tissue imaging [see comments]. *Eur Heart J* 1999;20(7):496-505.
217. de Boor C. Practical guide to splines. New York: Springer Verlag; 1978.
218. Unser M. Splines: A perfect fit for signal/image processing. *IEEE Signal Processing Magazine* 1999;16:22-38.
219. Reinsch CH. Smoothing by spline functions. *Numer Math* 1967;10(177-183).
220. Harrell FE. Hmisc and Design S-Plus function library. In: Public-domain software available from <http://biostat.mc.vanderbilt.edu/twiki/bin/view/Main/RS>; 2005.
221. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;8:307-310.
222. Edwards D, Berry JJ. The efficiency of simulation-based multiple comparisons.

- Biometrics 1987;43(4):913-28.
223. Pinheiro JC, Bates DM. Mixed-effects models in S and S-plus New York: Springer; 2000.
 224. Cortina C, Bermejo J, Yotti R, Desco MM, Rodriguez-Perez D, Antoranz JC, et al. Noninvasive assessment of the right ventricular filling pressure gradient. *Circulation* 2007;116(9):1015-23.
 225. Perloff JK, Harvey WP. Clinical recognition of tricusoid stenosis. *Circulation* 1960;22:346-64.
 226. Killip T, 3rd, Lukas DS. Tricuspid stenosis; physiologic criteria for diagnosis and hemodynamic abnormalities. *Circulation* 1957;16(1):3-13.
 227. Weyman AE. Right ventricular inflow tract. In: Weyman AE, editor. Principles and practice of echocardiography. Philadelphia: Lea & Febiger; 1994. p. 824-862.
 228. Nanna M, Chandraratna PA, Reid C, Nimalasuriya A, Rahimtoola SH. Value of two-dimensional echocardiography in detecting tricuspid stenosis. *Circulation* 1983;67(1):221-4.
 229. Daniels SJ, Mintz GS, Kotler MN. Rheumatic tricuspid valve disease: two-dimensional echocardiographic, hemodynamic, and angiographic correlations. *Am J Cardiol* 1983;51(3):492-6.
 230. Clark C. The fluid mechanics of aortic stenosis--I. Theory and steady flow experiments. *J Biomech* 1976;9(8):521-8.
 231. Little WC. Diastolic dysfunction beyond distensibility: adverse effects of ventricular dilatation. *Circulation* 2005;112(19):2888-90.
 232. Stoddard MF, Pearson AC, Kern MJ, Ratcliff J, Mrosek DG, Labovitz AJ. Influence of alteration in preload on the pattern of left ventricular diastolic filling as assessed by Doppler echocardiography in humans. *Circulation* 1989;79(6):1226-36.
 233. Takagi S, Yokota M, Iwase M, Yoshida J, Hayashi H, Sotobata I, et al. The important role of left ventricular relaxation and left atrial pressure in the left ventricular filling velocity profile. *Am Heart J* 1989;118(5 Pt 1):954-62.
 234. Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1988;12(2):426-40.
 235. Choong CY, Herrmann HC, Weyman AE, Fifer MA. Preload dependence of Doppler-derived indexes of left ventricular diastolic function in humans. *J Am Coll Cardiol* 1987;10(4):800-8.
 236. Sun Y, Belenkie I, Wang JJ, Tyberg JV. Assessment of right ventricular diastolic suction in dogs using wave-intensity analysis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006.

-
237. Sabbah HN, Stein PD. Negative diastolic pressure in the intact canine right ventricle. Evidence of diastolic suction. *Circ Res* 1981;49(1):108-13.
 238. Kim WY, Walker PG, Pedersen EM, Poulsen JK, Oyre S, Houlind K, et al. Left ventricular blood flow patterns in normal subjects: a quantitative analysis by three-dimensional magnetic resonance velocity mapping. *J Am Coll Cardiol* 1995;26(1):224-38.
 239. Kilner PJ, Yang GZ, Wilkes AJ, Mohiaddin RH, Firmin DN, Yacoub MH. Asymmetric redirection of flow through the heart. *Nature* 2000;404(6779):759-61.
 240. Yotti R, Bermejo J, Antoranz JC, Moreno M, Garcia-Fernandez MA. Spatio-temporal mapping of intracardiac pressure-gradients. A solution to Euler's equation from digital postprocessing of color-Doppler M-mode echocardiograms. In: *Eur Heart J*; 2001. p. 352.
 241. Thomas JD, Popovic ZB. Intraventricular pressure differences: a new window into cardiac function. *Circulation* 2005;112(12):1684-6.
 242. Garcia D, del Álamo J, Tanné D, Yotti R, Cortina C, Bertrand É, et al. Two-dimensional intraventricular flow mapping by digital processing conventional color-Doppler echocardiography images. . *IEEE Trans Med Imaging* 2009.
 243. del Álamo J, Garcia D, Tanné D, Cortina C, Yotti R, Fernandez-Aviles F, et al. Two-dimensional intraventricular mapping of pressure and vorticity by digital processing conventional color-Doppler sequences. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:A 375.
 244. Glantz SA, Parmley WW. Factors which affect the diastolic pressure-volume curve. *Circ Res* 1978;42(2):171-80.
 245. Tyson GS, Jr., Maier GW, Olsen CO, Davis JW, Rankin JS. Pericardial influences on ventricular filling in the conscious dog. An analysis based on pericardial pressure. *Circ Res* 1984;54(2):173-84.
 246. Maniar HS, Prasad SM, Gaynor SL, Chu CM, Steendijk P, Moon MR. Impact of pericardial restraint on right atrial mechanics during acute right ventricular pressure load. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;284(1):H350-7.
 247. Assanelli D, Lew WY, Shabetai R, LeWinter MM. Influence of the pericardium on right and left ventricular filling in the dog. *J Appl Physiol* 1987;63(3):1025-32.
 248. Hoit BD, Dalton N, Bhargava V, Shabetai R. Pericardial influences on right and left ventricular filling dynamics. *Circ Res* 1991;68(1):197-208.
 249. Weyman A. Right Ventricular Inflow Tract. In: Weyman A, editor. *Principles and Practice of Echocardiography*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1994. p. 824-862.
 250. Bufalari A, Miller SM, Giannoni C, Short CE. The use of propofol as an induction agent for halothane and isoflurane anesthesia in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 1998;34(1):84-91.
 251. Filipovic M, Wang J, Michaux I, Hunziker P, Skarvan K, Seeberger MD. Effects of

-
- halothane, sevoflurane and propofol on left ventricular diastolic function in humans during spontaneous and mechanical ventilation. *Br J Anaesth* 2005;94(2):186-92.
252. Filipovic M, Michaux I, Wang J, Hunziker P, Skarvan K, Seeberger M. Effects of sevoflurane and propofol on left ventricular diastolic function in patients with pre-existing diastolic dysfunction. *Br J Anaesth* 2007;98(1):12-8.
253. Nagueh SF, Kopelen HA, Zoghbi WA. Relation of mean right atrial pressure to echocardiographic and Doppler parameters of right atrial and right ventricular function. *Circulation* 1996;93(6):1160-9.
254. Polak JF, Holman BL, Wynne J, Colucci WS. Right ventricular ejection fraction: an indicator of increased mortality in patients with congestive heart failure associated with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1983;2(2):217-24.
255. Henein MY, O'Sullivan CA, Coats AJ, Gibson DG. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors revert abnormal right ventricular filling in patients with restrictive left ventricular disease. *J Am Coll Cardiol* 1998;32(5):1187-93.
256. Spinarova L, Meluzin J, Toman J, Hude P, Krejci J, Vitovec J. Right ventricular dysfunction in chronic heart failure patients. *Eur J Heart Fail* 2005;7(4):485-9.